N. HÂNCU

ATEROGENEZA ÎN PRACTICA MEDICALĂ



DACIA

N. HÂNCU
CLINICA MEDICALĂ II — IMF
CLUJ-NAPOCA

ATEROGENEZA ÎN PRACTICA MEDICALĂ

EDITURA DACIA
CLUJ-NAPOCA 1985

PREFAȚA

Reprezentînd aproape 50% din cauzele mortalității în numeroase țări, ateroscleroza este atît un teritoriu revendicat de multe specialități cît și un domeniu de intensă colaborare interdisciplinară, un domeniu imens și cu imense disponibilități potențiale.

În frenezia cercetării fundamentale sau a celei aplicative dar bazată pe o tehnologie laborioasă, se uită adesea de rolul medicului practician. Într-adevăr, la prima vedere este greu să se facă legătura între echipele ce investighează de exemplu receptorii lipoproteinici sau factorul de creștere trombocitar și medicii generaliști sau de policlinică. Și totuși, această legătură există. Există, pentru că ei sînt aceia care, în ultimă instanță confirmă cercetarea fundamentală sau prin faptele de constatare, „ucid strălucite ipoteze".

Lucrarea vine în întîmpinarea medicului practician, dorind să-l ajute în înțelegerea aterogenezei, în depistarea, evaluarea și combaterea factorilor de risc aterogen. Obiectivul nostru este deci aterogeneza, adică ateroscleroza în constituire și nu ateroscleroza constituită, ceea ce explică și nuanțarea titlului.

Deși factorii de risc aterogen sînt prezenți doar la 50—70% din bolnavii cu organopatii aterosclerotice, evaluarea lor este singurul mijloc uzual de estimare a aterogenezei, iar ameliorarea sau eradicarea, singura metodă de control a aterogenezei, deci de profilaxie a aterosclerozei. Aceasta ar fi motivația pentru care, unii consideră identificarea factorilor de risc coronarian ca „una din cele mai importante realizări științifice ale ultimelor două decade". Alte opinii și încă foarte autorizate combat această orientare. Credem și noi că factorii de risc aterogen, nu reprezintă toată problema aterosclerozei dar, în mod neîndoielnic, sînt o parte foarte însemnată din ea. Cealaltă parte — cea necunoscută — reprezintă stimulentul permanent al spiritului uman în viitoarele cercetări. Acum însă,

așa după cum ne avertizează un mare lipidolog, „este timpul să fim practici".

Să aplicăm deci, ceea ce am dobîndit pînă acum, conștienți însă de faptul că, „putem mai mult decît știm".

Monografia se bazează pe ... alte monografii și pe propria experiență acumulată după aproape 20 de ani de activitate, în secția de boli metabolice și de nutriție din Clinica Medicală II — IMF Cluj-Napoca. Această „secție" a fost înființată în urmă „cu 25 de ani" prin eforturile profesorului Dr. Doc. Viorel Gligore care a condus-o apoi mulți ani. Nu pot uita anii mei de început, cînd în calitate de colaborator mai tînăr al regretatului Dr. O. Lucaciu, eram acaparat de această fascinantă specialitate, căreia, nici azi nu i se acordă, deocamdată, suficientă autonomie de funcționare. Păcat, pentru că bolile metabolice și de nutriție oferă o largă deschidere spre medicina preventivă și spre medicina omului care se crede sănătos.

Deși monografia poartă o singură semnătură, cititorul este rugat să înțeleagă că în spatele ei stă o strînsă colaborare, în cadrul unui colectiv entuziast, condus de Prof. Dr. Al. Duțu. Eforturile noastre se alătură celor depuse de alte colective din țară, în frunte cu Clinica de Boli Metabolice și de Nutriție din București, condusă de neobositul profesor Dr. Doc. Iulian Mincu, cu care pînă acum am cooperat fructuos.

Un gînd pentru editori:

În cei 15 ani scurși de la înființare, Editura Dacia în cadrul unor alese acte de veritabilă cultură, a dat luminii tiparului numeroase volume de cărți medicale. Autorii „editoriali", fără de care nu ar fi fost posibilă materializarea autorilor reali ai cărților, sînt cei care au decantat valoarea textelor, au confruntat și înfruntat opinii manifestate adesea într-un spirit prea competitiv, reușind în cele din urmă să formeze o veritabilă bibliotecă medicală „Dacia". De ea beneficiază azi întregul corp al medicilor români. Sentimentele de gratitudine, ale noastre, ale tuturor, nu pot fi egalate în semnificație decît de satisfacția editorilor, că o bună carte medicală este un pas spre propășirea sănătății.

Cluj-Napoca, 26 martie, 1985

N. H.

LISTA PRESCURTĂRILOR

G = acizi grași
APO = apoproteine
AHA = American Heart Association
ATS = ateroscleroză
CFTP = coagulare—fibrinoliză— trombociți—prostaglanine
CHILO = chilomicroni
c.m.n. = celule musculare netede
c.i. = cardiopatie ischemică
Col = colesterol
D.Z. = diabetul zaharat
DZI = diabetul zaharat insulinodependent (sin. DZ tip I)
DZN = diabetul zaharat noninsulinodependent (sin. DZ tip II)
EDGF = endothelial derived growth factor
FCL = factorul de complexare a lipoproteinelor
FRA = factori de risc aterogen
GAG = glicozaminoglicani
HCol = Hipercolesterolemie
HDL = lipoproteine cu densitate înaltă (alfa lipoproteine)
HLP—DLP = hiperlipoproteinemie — dislipoproteinemie
HTA = hipertensiune arterială
HTG = hipertrigliceridemie
IDL = lipoproteine cu densitate intermediară
LDL = lipoproteine cu densitate joasă (beta lipoproteine)
LPL = lipoproteinlipaza
LRC = Lipid Research Clinics
MDGF = macrophag derived growth factor
MRFIT = Multiple Risk Factor Intervention Trial
NHLBI = National Heart Lung and Blood Institute
NIH = National Instute of Health
NISILA = Nonsupressible Insuline Like activity
OMS = Organizația Mondială a Sănătății.
RAF = regim de activitate fizică
STG = scăderea toleranței la glucoză
STGA = scăderea toleranței la glucoză anterioară
STGP = săderea toleranței la glucoză potențială
TG = trigliceride
TTGO = testul toleranței la glucoză pe cale orală
VLDL = liproproteine cu densitate foarte joasă (Prebeta lipoproteine)

CUPRINS



I. ATEROGENEZA

I. 1. DEFINIREA TERMENILOR

I.1.1. ATEROSCLEROZA — ATEROGENEZA

Ateroscleroza* este o boală cu substrat morfopatologic reprezentat de leziunile aterosclerotice focale din arterele mari și mijlocii, în diferite faze de evoluție, în urma cărora rezultă scleroza și micșorarea lumenului arterei, tulburări hemodinamice, metabolice și tisulare în teritoriul afectat. Pe plan clinic apar tablouri polimorfe care variază de la starea de sănătate aparentă pînă la entități distincte, adică organopatiile aterosclerotice (cardiopatie ischemică, boala cerebrovasculară arteropatia obliterantă a membrelor inferioare, anevrismu aortic) care afectează condiția biologică a omului sau produc moartea. Organopatiile aterosclerotice au apărut epidemic în ultimele decenii și reprezintă principala cauză de deces în țările dezvoltate sau în curs de dezvoltare, fiind deci o problemă de sănătate publică. Etiologia aterosclerozei nu se cunoaște dar s-a demonstrat asocierea ei cu mai mulți factori de risc (boală multifactorială) care prin mecanisme patogenetice multiple acționează timp îndelungat, încă din copilărie. Există dovezi că unele leziuni aterosclerotice sînt reversibile.

Prin această definiție mai largă am căutat să înmănunchem elementele esențiale ale definițiilor din literatură care în majoritate se referă la substratul morfopatologic. Redăm pe cele mai importante.

În 1958 un Comitet de experți OMS etichetează ateroscleroza, ca „un complex de modificări ale intimei arterelor (deosebite de cele ale arteriolelor) constînd în acumulări focale de

* Atero (gr) = terci.

lipide, complexe glucido-protidice, componenţi plasmatici, ţesut de fibroză şi depuneri de calciu, asociate cu modificări ale mediei (1).

În 1972, alţi experţi afirmă că: leziunile aterosclerotice reprezintă un „termen generic care cuprinde una sau toate formele sau stadiile leziunilor următoare" (2):

• Leziuni timpurii: striaţii lipidice, plăci gelatinoase, microtromboze.

• Leziuni avansate: plăcile fibroase (fără aterom), plăcile aterosclerotice (cu aterom).

• Leziuni complicate: leziuni avansate complicate cu ulceraţii, calcifiere considerabilă, hemoragie şi tromboză.

În acelaşi cadru (2), ateromul se defineşte ca masa necrotică centrobazală (proteinică şi lipidică) prezentă în placa aterosclerotică. Leziunile care au în structură aterom se numesc leziuni ateromatoase (plăcile aterosclerotice şi leziunile complicate).

Majoritatea definiţiilor actuale (3—7) consideră ateroscleroza ca o formă specială a arteriosclerozei care, la rîndul său, este etichetată ca „îngroşarea şi indurarea pereţilor arteriali". Arterioscleroza mai cuprinde fibroscleroza, mixofibroscleroza (artere mari), scleroza Mönkeberg şi scleroza Fahr (arterele mijlocii) şi arterioloscleroza (artere mici şi arteriole) (6). Acestea se mai numesc „arterioscleroză nonateromatoasă" (7) şi se deosebesc net de ateroscleroză din punct de vedere histopatologic (detalii în § II. 3).

Aterogeneza etichetează procesele şi mecanismele care produc ateroscleroză (4), cuprinzînd atît histogeneza leziunilor aterosclerotice cît şi acţiunea complexă a factorilor de risc aterogen. Aterogeneza începe în copilărie, durează toată viaţa, cu perioade de accelerare şi staţionare, ceea ce produce progresiunea leziunilor. O lungă perioadă leziunile aterosclerotice sînt asimptomatice. Apoi, lent sau adeseori brusc apar acuzele organopatiilor sau chiar moartea subită. Se consideră că leziunile aterosclerotice nu regresează spontan ci numai sub influenţa unor măsuri adecvate de control şi probabil numai parţial. Aceasta ne obligă să subliniem încă de acum importanţa profilaxiei aterosclerozei.

În literatura de specialitate există numeroase controverse referitoare la aceste definiţii. Astfel, se consideră că difiniţiile OMS şi cea din 1972 sînt depăşite, deoarece pînă în prezent nu este unanim acceptat că striaţiile lipidice ar reprezenta o leziune aterosclerotică sau un precursor al plă-

cilor fibroase (8). Din acest motiv s-a propus, în 1974, nu nou concept și anume hiperplazia fibromusculară a intimei, alături de divizarea striațiilor lipidice în: tipul juvenil și tipul avansat. Dintre acestea doar ultimul ar evolua spre placa fibroasă (9) (detalii în § II. 3). Se aduc critici și încadrării nozologice a aterosclerozei în grupul arteriosclerozei, deoarece substratul histopatologic nu este comun (8). Totuși autori de mare prestigiu consideră cele două afecțiuni chiar sinonime („ateroscleroza sau arterioscleroza"), dar cu diferite tipuri clinice și anatomopatologice (10). Sînt discuții și referitoare la extinderea conceptului de aterogeneză. Se pune întrebarea dacă aceasta cuprinde doar producerea leziunilor aterosclerotice sau și a organopatiilor? Evident, ultimele sînt consecința primelor dar uneori există factori de precipitare a organopatiilor care nu pot fi identificați ca avînd și rol aterogen. Din acest motiv vom limita aterogeneza la leziunile aterosclerotice. De fapt, recent s-a demonstrat că factorii de risc ai aterosclerozei „per se" nu sînt întotdeauna identici cu cei ai cardiopatiei ischemice clinic manifestă (14), ceea ce pledează pentru corectitudinea orientării propuse.

I.1.2. FACTORII DE RISC

A. *DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE*

Factorul de risc *se definește* în sens general ca orice condiție sau caracteristică care poate prevedea în cazul unui subiect, posibilitatea apariției unei boli manifeste clinic (11). Are deci o semnificație predictivă.

Această definiție a fost elaborată în 1981 de un grup de experți de la NHLBI—NIH (Bethesda — SUA) și reprezintă reluarea perfecționată a conceptului enunțat încă din 1957 pe baza cercetărilor epidemiologice prospective de la Framingham. Inițial, factorii de risc au fost folosiți în cazul cardiopatiei ischemice, ulterior utilizarea lor s-a extins și la alte organopatii aterosclerotice (arteriopatiile obliterante ale membrelor inferioare, boala cerebrovasculară, anevrismul aortic) și chiar la alte boli. Marea majoritate a datelor din literatura de specialitate se referă la rezultatele obținute în studiul cardiopatiei ischemice care apoi au fost generalizate.

Definirea factorilor de risc necesită unele precizări (11).

• Datorită caracterului general al definiției, factorii de risc pot fi considerați ca agenți cauzali, manifestări preclinice ale bolii sau markeri genetici. Aceştia sînt: variabile fiziologice, habituale, biochimice, polimorfism genetic, tip particular de personalitate sau oricare altă caracteristică ce poate fi evaluată.

• Definiția generală a factorilor de risc are avantajul de a fi utilă, sub aspect pragmatic într-un moment în care etiologia şi patogeneza aterosclerozei, încă nu se cunosc.

Relația de cauzabilitate dintre factorii de risc și organopatiile aterosclerotice este greu de depistat în această etapă a cunoașterii fenomenelor. În cadrul definiției generale enunțate se consideră că factorii de risc nu sînt absolut necesar agenți cauzali (etiologici) adică nu este implicată în mod absolut cert relația de tip „cauză-efect". Pentru a aduce precizări asupra acestui aspect important al problemei se utilizează o d e f i n i ț i e   s p e c i f i c ă. Aceasta consideră factorii de risc nu numai ca o condiție predictivă ci îi implică și în etiologia bolii dacă îndeplinesc următoarele criterii (11):

• Asocierea neechivocă, substanțială, a factorului (condiției, caracterului), cu creșterea riscului;

• Gradarea asocierii, exprimată prin raportul direct dintre factor și risc: cu cît este mai sever factorul cu atît mai mare este riscul;

• Relația temporală dintre factorul care precede și riscul care succede;

• Reproductibilitatea asocierii în cadrul diferitelor populații;

• Caracterul independent al asocierii care se cuantifică prin analiza multifactorială. Aceasta presupune excluderea efectului altor FRA asociați, după care, asocierea inițială persistă;

• Capacitatea predictivă aplicată individual;

• Coerența sau corelația dintre cercetările epidemiologice, experiențele pe animale, investigațiile clinice sau de alt tip care permit identificarea unor mecanisme raționale ce explică legătura dintre factorul de risc și boală.

Factorii de risc *se clasifică* în funcție de mai multe criterii:

a) D e t e r m i n i s m u l lor: primari (HLP, fumatul, HTA) și secundari (DZ, obezitatea, sedentarismul) (13);

b) P o s i b i l i t a t e a   c o n t r o l u l u i   s a u   a m e l i o r ă r i i lor: factori neinfluențabili (vîrsta, sexul, factorii genetici) și factori influențabili (HLP, HTA, fumatul, obezitatea, DZ, tipul comportamental etc.) (13);

c) S e m n i f i c a ț i a   f a c t o r i l o r (12, 16)

• Caracteristici individuale aterogene: HLP, HTA, DZ clinic și hiperuricemia (guta, obezitatea);

• Stilul de viață și anumiți factori de mediu: alimentația, sedentarismul, fumatul, consumul de alcool, cafeaua, factorii psihosociali, anticoncepționalele orale, duritatea apei și unele oligoelemente, clima, factori de risc minori sau necunoscuți, vîrsta și sexul;

• Semne preclinice de boală: anomalii electrocardiografice, tulburări de circulație coronariană, cerebrală sau la membrele inferioare, evidențiate prin teste de efort, tehnici nucleare sau ultrasonografice;

• Susceptibilitatea individuală determinată genetic, care poate influența atît boala cît și factorii menționați anterior;

d) R e l a ț i a   d e   c a u z a l i t a t e care, conform criteriilor enunțate anterior, furnizează trei categorii de factori (11):

• Siguri: HLP, DZ, HTA, fumatul, vîrsta, sexul;

• Probabili sau posibili
• Suspecți

} Tipul comportamental A, sedentarismul, hiperglicemia asimptomatică etc.

Pentru HLP (hipercolesterolemie), HTA și fumat s-a propus termenul de factori de risc major;

e) R o l u l   p a t o g e n (15):

• Factori inițiatori ai aterogenezei: HTA, HLP, DZ, fumatul, alimentația hiperlipidică, homocisteinemia, tipul comportamental A;

• Factori promotori ai leziunilor: HLP, alimentația hiperlipidică, DZ și insulinorezistența, cromul, vitamina B6 și C;

• Factori potențatori: fumatul, anticoncepționalele orale, alimentația hiperlipidică, tulburările de coagulare, fibrinoliză și funcții trombocitare;

• Factori precipitanți ai „atacului cardiac" (angina pectorală, infarctul miocardic): exercițiul fizic, apa rece, fumatul, hipercatecolaminemia, magneziul alimentar redus, aglutinarea eritrocitelor.

f) Începînd cu anul 1976 am propus o sistematizare a factorilor de risc pe care am utilizat-o în interpretarea aterogenezei (§ I. 2).

Factorii de risc reprezintă una din aplicațiile probabilității în medicina clinică, în cadrul prognosticului (11). Așa cum s-a menționat anterior, conceptul este rezultatul studiilor epidemiologice. Din acest punct de vedere, factorii de risc sînt „definiți ca fiind acei factori ai ecosistemului uman care influențează negativ starea de sănătate" (17, 18) sau, cu alte cuvinte, orice condiție care poate fi descrisă și dovedită că se asociază semnificativ cu boala, indiferent dacă aceasta favorizează sau determină apariția îmbolnăvirii (17, 18). În acest context, „riscul se definește ca probabilitatea apariției unei stări nefavorabile — boală, deces — la populația expusă sau nu acțiunii factorilor de risc" (17). Deosebim: „populație la risc", adică un grup populațional supus acțiunii factorilor de risc. Aceasta se poate aplica și numai în cazul „subiectului (individului)" din grupul respectiv ceea ce are o considerabilă semnificație clinică. În sens contrar factorilor de risc, au fost descriși factorii de protecție (sau antirisc).

Determinarea absolută a probabilității în medicină este foarte rar posibilă (11). Se utilizează însă o serie de *parametri prin care se măsoară riscul* și pe care îi redăm în continuare (11, 17, 18):

• Riscul absolut este identic cu rata apariției bolii, adică cu incidența; rata incidenței se calculează astfel:

$$= \frac{\text{Numărul de cazuri noi într-un interval de timp}}{\text{Numărul de persoane supuse riscului în același interval}} =$$

$$\bullet \text{ Riscul relativ} = \frac{\text{Rata incidenței la cei expuși riscului}}{\text{Rata incidenței la cei neexpuși}}$$

• Riscul atribuabil (sau excesul absolut) = Rata incidentei la cei expuși riscului „minus" rata incidentei la cei neexpuși.

• Riscul atribuabil populațional = rata incidentei per 1000 în populația „X", minus rata incidenței per 1000 la fracția populațională „X" neexpusă. Acest parametru este deci o funcție atît a riscului dat de expunere cît și a proporției populației expuse.

Pentru înțelegerea termenilor, preluăm cîteva exemple din

literatură (11). Rezultatele lui Pooling Project indică un risc absolut pentru cardiopatie ischemică la bărbați între 40—65 ani care fumează un pachet de țigări/zi, de 343,3 per 1000, iar la nefumători de 143,1 per 1000. Deci, pentru un fumător de 40 ani, riscul apariției cardiopatiei ischemice la 64 ani este de 1 din 3, iar pentru un nefumător, de 1 din 7. Riscul relativ este de 343,3/143,1 sau 2,40; adică, fumătorul are un risc dublu de a face cardiopatie ischemică. În cazul HTA sau HLP se va lua în considerație riscul la cei cu valori mari (HTA și HLP) raportat la cei cu valori mici sau normale. Riscul atribuabil (sau excesul absolut) este: 343,3 minus 143,1 adică 200,2. Această cifră reprezintă excesul absolut al riscului (per 1000) cu care fumătorii vor face cardiopatie, comparativ cu nefumători (între 40—64 ani). Pentru a calcula riscul atribuabil populațional se consideră, conform datelor lui Pooling Project, că la 1000 subiecți, 455 sînt fumători. Cu un risc atribuabil (calculat anterior) de 200,2 per 1000, acești 455 fumători vor determina apariția a 91 cazuri de cardiopatie ischemică per 1000 subiecți. Raportul la totalul cazurilor de cardiopatie ischemică, din cohorta respectivă, care este de 221,4 per 1000 cele 91 de cazuri reprezintă 91%. Deci riscul atribuabil populațional al fumatului este de 41%.

Acești parametri au o valoare diferită. Pentru clinicianul practician sînt utili: riscul absolut, atribuabil și riscul atribuabil populațional. În cercetare, se folosește mai mult riscul relativ, iar pentru organizatorii de sănătate mai important este riscul atribuabil populațional (dar și ceilalți parametri).

C. *SENSUL UTILIZĂRII TERMENILOR*

În domeniul aterosclerozei, factorii de risc se utilizează în sensurile următoare:

a) F a c t o r i i d e r i s c a i c a r d i o p a t i e i i s c h e m i c e, b o l i i c e r e b r o v a s c u l a r e, a r t e r o p a t i e i p e r i f e r i c e, la care se aplică datele prezentate pînă acum. Aceștia pot fi denumiți generic „factorii de risc ai organopatiilor aterosclerotice“. Majoritatea datelor din literatură se referă la cardiopatia ischemică, unde de fapt au fost studiați inițial. Ulterior, s-au aplicat și la celelalte organopatii. Defalcarea principalilor factori de risc în funcție de localizarea organopatiilor se face astfel:

• Pentru cardiopatia ischemică sînt semnificativi (13): HLP, fumatul, HTA, DZ, hiperuricemia, obezitatea, stresul psihic.

• Pentru boala cerebrovasculară (în special hemoragia cerebrală): HTA, DZ, obezitatea.

• Pentru arteriopatia periferică ocluzivă: fumatul HLP, DZ.

Se consideră că fiecare factor de risc afectează diferite regiuni ale aparatului cardiovascular în moduri distincte (11).

b) Factorii de risc ai aterosclerozei se referă la factorii care sînt asociați semnificativ cu extinderea și severitatea leziunilor aterosclerotice: HLP, DZ, HTA, fumatul, vîrsta, sexul bărbătesc (11). Acest sens este mai puțin utilizat și se sugerează abandonarea lui. De fapt s-a demonstrat că factorii de risc ai aterosclerozei nu sînt în mod absolut necesar identici cu factorii de risc ai organopatiilor aterosclerotice (14).

c) Factorii de risc aterogen (FRA) se referă la factorii asociați cu aterogeneza. Am folosit acest termen încă din anul 1976 (19, 20), bazați pe raționamentul logic că, factorii de risc ai organopatiilor aterosclerotice au ca mecanism principal de acțiune aterogeneza și leziunile aterosclerotice. Este adevărat că unii factori precipitanți ai unui atac ischemic (eveniment ischemic acut) nu sînt FRA propriu-ziși. Așa este cazul efortului fizic exagerat, expunerea bruscă la frig sau apă rece, hipotensiune arterială. Nici anomaliile ECG preclinice (hipertrofia ventriculară stîngă, modificările fazei terminale) nu pot fi considerate FRA propriu-ziși. Totuși marea majoritate a factorilor de risc ai organopatiilor aterosclerotice sînt FRA. În acest sens, termenul de FRA este întrebuințat și în lucrarea prezentă. În literatura de specialitate nu este prea des utilizat. Avem totuși confirmarea folosirii lui recente de un grup reprezentativ de cercetători (12, 21). Sîntem convinși că pentru medicina profilactică el exprimă un conținut mai bogat. Luînd ca exemplu un bărbat de 40 ani aparent sănătos, dar fumător. Este prin urmare, un FRA puternic. Nu există posibilitatea de a preciza care organopatie aterosclerotică va apare în timp: cardiopatia sau arteriopatia. Este oare corect să se spună, în acest caz, că este vorba de un factor de risc al cardiopatiei, cînd în realitate poate fi vorba și de o viitoare arteriopatie? Evident, răspunsul este negativ și optăm deci, pentru noțiunea de FRA. Aceasta relevă existența unui proces patogenetic pe care îl vom controla prin mijloacele adecvate. În felul acesta se face profilaxia unei viitoare organopatii.

Detaliind acest aspect noțional, am justificat și nuanțarea titlului lucrării. În practică utilizarea celor trei termeni se poate face diferențiat dar nu schimbă mult înțelesul dacă se acceptă și sinonimul lor. În literatura de specialitate se întîlnește acest obicei (12).

d) P r o f i l u l   r i s c u l u i   m u l t i v a r i a t definește totalitatea factorilor de risc major prezenți la un subiect (FRA sau factori de risc ai organopatiilor). Identificarea grupată a acestora precum și cuantificarea acțiunii fiecărui factor, cu ajutorul analizei multivariate, permite evaluarea globală a riscului organopatiei (profilul coronarian) sau a riscului aterogen (profilul aterogen) (12, 21) (Detalii § IV și anexa XIV).

I. 2. PROBLEME ACTUALE ÎN ATEROGENEZĂ — ATEROSCLEROZĂ

În mod tradițional, ateroscleroza a fost abordată în practica clinică de către acele specialități care se ocupă de c o n s e c i n ț e l e lezionale, cu localizări în organele cunoscute: cord, creier, membrele inferioare etc. Aceasta, evident, nu a rezolvat aspectele profilactice ale aterosclerozei, care pot fi influențate numai prin controlul aterogenezei. Prin instituirea unor măsuri cu o asemenea adresabilitate s-a reușit modificarea ratei mortalității prin infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. În funcție de rezultatele măsurilor profilactice există diferite rate ale mortalității. Astfel, se constată scăderea ratei atît în țări unde aceasta inițial era crescută (SUA, Canada, Austria, Africa de Sud, Belgia, Finlanda, Norvegia), cît și în țări unde inițial rata era scăzută (Izrael și Japonia). Nu s-au remarcat modificări în Austria, Italia, Olanda, Elveția, Marea Britanie. Creșterea ratei mortalității apare evidentă în Bulgaria, R. D. Germania, Danemarca, Franța, Ungaria, Islanda, Suedia, Jugoslavia. La noi în țară, între 1969 și 1977, rata mortalității prin cardiopatie ischemică a crescut, la bărbați, de la 170,5 la 237,3 la 100.000 de locuitori, cu vîrsta între 35—74 ani. Aceasta înseamnă o diferență apreciabilă de + 66,8 (+ 39,2%) ceea ce ne situează pe locul 3 în statisca OMS (4). La femei creșterea ratei mortalității este de la 102,1 la 130,7, indicînd o diferență de + 28,6 (28%) ceea ce ne situează pe locul al doilea în aceeași statistică.

Apreciind global noile date epidemiologice, punînd în cumpănă optimistele scăderi ale ratei mortalității în unele țări, cu valorile ratei din alte țări, se consideră că ateroscleroza rămîne în continuare o problemă majoră a sănătății publice, numită sugestiv „ucigașul nr. 1. al omului secolului al XX-lea". Chiar într-o țară unde rata mortalității prin cardiopatie scade, așa cum este SUA, daunele financiare aduse de această boală sînt de 60 bilioane dolari anual (25).

Deoarece experimentele pe animale au demonstrat că reversibilitatea spontană a leziunilor aterosclerotice este îndoielnică, fără a fi exclusă, s-a ajuns la concluzia că profilaxia organopatiilor aterosclerotice se poate realiza numai prin prevenirea și controlul aterogenezei. În acest sens, Comitetul de Experți OMS a elaborat, în 1982, recomandări necesare, adresate cardiopatiei ischemice, dar valabile în ansamblul aterogenezei (27). De fapt, posibilitatea prevenirii și controlului cardiopatiei ischemice a fost enunțată în jurul anilor 1960 (27). De atunci și pînă în prezent au fost încercate diferite tactici profilactice în cadrul strategiei generale care consideră controlul FRA ca modalitatea majoră de influențare a aterogenezei. Rezultatele acestor studii prospective de o extraordinară anvergură, de o deosebtiă complexitate și foarte costisitoare, nu au furnizat concluzii neechivoce, cu posibilitate de generalizare. Alături de ele stau cercetările fundamentale multidisciplinare din domeniul aterosclerozei, deosebit de productive în concluzii atractive și interesante, dar care nu concordă cu studiile populaționale prospective. Au apărut, astfel, numeroase controverse unele de o acuitate extremă, de rezolvarea cărora vor depinde unele aspecte ale calității vieții noastre. Controversele se adaugă incertitudinilor și necunoscutelor care persistă încă în acest domeniu. Iată de ce, aterogeneza — ateroscleroza reprezintă un teritoriu plin de tentații, ambiții și disponibilități, în care sfera cunoașterii trebuie lărgită. Aici se aplică perfect ceea ce Claude Bernard spunea în secolul trecut „putem mai mult decît cunoaștem".

Nu intenționăm să „inventariem" controversele care practic există în fiecare latură a aterosclerozei (de la definirea leziunilor pînă la tratament), ci doar să subliniem cîteva aspecte care se ridică în calea rezolvării practice a problemei majore: profilaxia organopatiilor aterosclerotice.

S-a sugerat că abordarea aterosclerozei ar putea fi făcută din unghiuri de vedere „academic" și „pragmatic" (28, 29).

• Atitudinea „academică“ presupune stabilirea, la nivelul individului cu risc aterogen crescut, a variantelor FRA (genetice, cîştigate) şi a mecanismelor aterogene particulare, aplicînd totodată — în măsura în care se poate — rezultatele cercetărilor fundamentale. De exemplu: la un obez cu HLP, în cadrul acestei atitudini, se va stabili tipul de obezitate, tipul de HLP, rolul factorilor genetici şi cîştigaţi, în determinismul lor, se va investiga patologia metabolică de asociaţie (DZ, hiperuricemia, modificarea CFTP) şi se va indica terapia particularizată. Acest mod de abordare a aterosclerozei asigură un progres în înţelegerea mecanismelor sale.

• Atitudinea „pragmatică“ rezultă, în mare parte din datele furnizate de „atitudinea academică“, care pot fi aplicate la nivelul populaţional, datorită faptului că ateroscleroza este o epidemie ce rezultă din transformările socio-culturale ce modifică stilul de viaţă (dietă excedentară, fumat, sedentarism). Schimbarea stilului de viaţă la nivelul întregii populaţii înseamnă de fapt controlul nediferenţial al FRA major, ceea ce asigură prevenirea aterosclerozei. Deci, abordarea „individuală“ cît mai corectă şi profundă, acolo unde este necesar, face parte integrantă din atitudinea pragmatică.

Aceste puncte de vedere au fost confirmate şi de către Comisia de Experţi OMS (26) care recomandă controlul nediferenţiat al FRA major la nivel populaţional. În cadrul acestei acţiuni, un rol deosebit este atribuit alimentaţiei, datorită corelaţiei stabilite între dietă şi colesterolemie, pe de o parte, colesterolemie şi ateroscleroză pe de altă parte. Se susţine că scăderea ratei mortalităţii prin cardiopatie ischemică în SUA se datoreşte tocmai acestor măsuri aplicate la scară naţională, la care se adaugă reducerea fumatului şi creşterea regimului de activitate fizică.

În această problemă intervin controverse majore. Autori de mare prestigiu, cum este Eliot Cordey, susţin că de fapt pînă acum nu s-a demonstrat relaţia de tip „cauză—efect“ între dietă — colesterolemie — ateroscleroză. Din acest motiv nu avem dreptul să recomandăm schimbarea dietei la nivel populaţional. „Scăderea ratei mortalităţii prin cardiopatie ischemică, afirmă acelaşi autor, se explică prin tehnologia avansată din unităţile de terapie intensivă coronariană şi prin extinderea operaţiilor de by-pass coronarian“. Argumentaţia decisivă a autorului este adusă de rezultatele negative ale

studiilor prospective de tipul MRFIT. Acestea au costat 114 milioane dolari pentru ca să dovedească că la 12.886 bărbați cu risc coronarian crescut, rata mortalității prin cardiopatie ischemică a rămas aceeași după 10 ani, deși, prin control activ, s-a scăzut colesterolemia, tensiunea arterială și s-a oprit fumatul. Corday afirmă că s-au irosit 10 ani în cercetări cu efect negativ deoarece s-a rămas la atitudinea greșită că prin controlul a trei FRA : HTA, fumatul, colesterolemia, se poate preveni ateroscleroza (30). Autorul conchide că intervenția FRA nu previne și nu ameliorează ateroscleroza și, în consecință trebuie, să privim spre noi orizonturi, să dezvoltăm alte concepte, să fie căutați alți factori posibili, care joacă rol în letalitatea produsă prin cardiopatie ischemică. Se propune reînnoirea luptei împotriva cardiopatiei ischemice dar „organizatorii de sănătate" sînt sfătuiți să facă o distincție între „fapte" și „ficțiune" în profilaxia aterosclerozei (30).

Acestea sînt doar o parte din criticile aduse unor recomandări oficiale. Aceste critici au fost combătute sistematic, punct cu punct, de o altă mare autoritate, profesorul Stamler — membru al Comitetului de „experți" OMS (31). S-a ajuns astfel la situația de critica criticii.

Țara noastră, ca membră OMS, a preluat recomandările Comitetului de Experți. Din punct de vedere alimentar — așa cum se știe — au fost elaborate noi norme ale alimentației raționale, care, se aplică la scară națională. În cazul bolnavilor cu HLP, obezitate sau în alte condiții, alimentația va fi particularizată.

O cale de mijloc între atitudinea academică și cea pragmatică în cadrul dietei HLP și ateroprofilaxiei pare a fi conduita rațională, chiar dacă rezultatele pozitive ale studiilor populaționale întîrzie să apară. Ca o confirmare, vine recomandarea pe care o face R. I. Levy, clinician, mare lipidolog și susținător al „ipotezei lipidice" în aterogeneză: „în mod cert trebuie să scădem urgent colesterolemia, pînă cînd vom avea un răspuns definitiv la întrebare". (25).

Primele rezultate ale programului de profilaxie primară a cardiopatiei ischemice în cadrul LRC evidențiază că prin scăderea prin dietă și colestiramină a col LDL și colesterolemiei, alături de creșterea concomitentă a col — HDL, s-a ameliorat mortalitatea și morbiditatea prin cardiopatia ischemică. (§ III. 2. 2. A.) Se aduc astfel argumente puternice în



favoarea relației cauzale dintre lipide și patogeneza cardiopatiei ischemice (33—36).

Dar lipidele și alimentația reprezintă numai o parte din complexitatea problematică a FRA.

S-a constatat prin studiile populaționale prospective de la Framingham (37) că, la 50% din cei la care apare cardiopatia ischemică nu s-au evidențiat FRA. Această situație obligă la următoarea judecată: fie că există FRA necunoscuți, fie că cei cunoscuți nu au fost evidențiați corect, ceea ce este puțin probabil, dată fiind acuratețea studiului. Nu este exclusă posibilitatea acțiunii unor variante a FRA cunoscuți așa cum sînt: fracții minore ale lipoproteinelor (HDLc), IDL sau anumite apoproteine, cărora inițial nu li s-a acordat importanța cuvenită. Precizăm în acest sens că relația HDL — cardiopatie ischemică, deși evidențiată din deceniul 6 a fost complet eludată aproape 20 de ani, pînă în 1975. Discuția poate fi extinsă la alți FRA cum sînt: lipoperoxizii, produșii de autooxidare ai colesterolului, scăderea concentrației acidului linolenic în sînge, calitatea apei potabile, anumite forme de stres psihic care încă nu pot fi cuantificate corect etc.

În fața acestor fapte se stabilesc două atitudini extreme: pe de o parte, se iau în considerare identificarea factorilor de risc coronarian ca „una din cele mai importante realizări științifice ale ultimelor două decade“ (38), iar pe de altă parte, așa cum am relatat anterior — rolul FRA este negat în totalitate (30). Atitudinea Comitetului de Experți OMS (26) ni se pare rezonabilă. Ea admite că s-au acumulat suficiente argumente pentru a considera că unii factori de risc (hipercolesterolemia, HTA, fumatul) ar putea fi agenți cauzali ai cardiopatiei ischemice. Pentru ceilalți se păstrează rezerva cuvenită, relativ la cauzalitate dar, se recunoaște puternica lor asociere cu cardiopatia ischemică epidemică și, ca atare, față de ei se impune luarea măsurilor de profilaxie.

Se estimează că printr-un program profilactic corect implementat, bazat pe mijloace simple („bypassing the bypass“) (28), rata scăderii mortalității prin cardiopatie ischemică poate fi de 3% anual, ceea ce în 1990, comparativ cu 1960, poate să ajungă la 60% (11). În acest sens, se afirmă anticipativ, că în anul 2000 unitățile de terapie intensivă coronariană, vor avea soarta actuală a sanatoriilor de tuberculoză (39). Iar, dacă totuși ateroscleroza se va produce, plăcile vor fi lizate cu ajutorul laserului (40).

BIBLIOGRAFIE

1. WHO (World Health Organization): *Classification of Atherosclerotic Lesions*, WHO Technical Report Series, 1958, 3, 143.
2. HAUST DARIA, M., MORE, R. H., în *The Pathogenesis of Atherosclerosis*, Editori WISSLER, R. W., GEER, J. C., KAUFMAN, N., The Wiliams & Wilkins Co, Baltimore, 1972, 1—20.
3. Mc GILL, H. C. jr., *Atherosclerosis Reviews*, Editori PAOLETTI, R. și GOTTO, A. M. Jr., vol. 2, Editura Raven Press, New-York, 1977, 27—67.
4. *Working Group on Arteriosclerosis of the National Heart, Lung and Blood Institute*, vol. 1, U.S. Dept. Of Health and Human Service, NIH, NIH Pb 81—2034, Bethesda, MD, June 1981.
5. BIERMAN, E. L., în *ibidem* 3, 79—112.
6. WISSLER, R. W., *Heart Disease*, Editor BRAUNWALD, H., ediția I-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1980, 1221—1245.
7. BIERMAN, E. L., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, editori PEDERSDORF, R. G. și colab., ediția X-a, Mc GRAWHILL Book Co, New-York, 1983, 1465—1475.
8. VELICAN, C., VELICAN, DOINA, *Etiopatogenia aterosclerozei*, Editura Medicală, București, 1981.
9. Mc GILL, H. C. Jr., *Atherosclerosis* III, editori G. SCHETTLER., A. WEIZEL., Springer Verlag, Berlin, 1974, 27—39.
10. De BAKEY, M. E., în *ibidem* 3, vol. 3, 1978, 1—57.
11. *Working Group on Ateriosclerosis of the NHLBI*, vol. 2, US Dept. of Health and Human Service, Public Health Service, NIH, NIH Pb. 81—2035, Bethesda, MD, September 1981.
12. KANNEL, W. B., *Prevention of Coronary Heart Disease*, editori N. M. KAPLAN și J. STAMLER, W. B. SAUNDERS Co., Philadelphia, 1983, 1—20.
13. ASSMANN, G., *Lipid Metabolism and Atherosclerosis*, F. K. SCHATTAUER Verlag GmbH, Stuttgart, 1982.
14. SOLBERG, L. A., STRONG, J. P., Arteriosclerosis, 1983, 3, 187—98.
15. HOPKINS, P. N., WILLIAMS, R. R., Atherosclerosis, 1981, 40, 1—52.
16. American Heart Association Committe Report, Circulation, 1980, 62, 2, 449 A — 455 A.
17. ENACHESCU, D., MARCU, M., Viața Medicală, 1982, 29, 8, 343—49.
18. DUȚU, Al., HÂNCU, N., *Propedeutica bolilor metabolice și de nutriție*, sub tipar Editura Didactică și Pedagogică, București, 1985.
19. MINCU, I., HÂNCU, N., Acta diabetologică romană, 1976, 2, 5—6, 1—20.

20. MINCU, I., HÂNCU, N., *Bolile metabolice în practica medicală*, vol. II., Editura Dacia, Cluj-Napoca 1981, 75—93.
21. DAVIGNON, J., DUFOCUR, R., CANTIN, M., *Hypertension* sub redacţia GENEST. J. şi colab., ediţia II-a, Mc. GRAW — HILL Book Company, 1983, 810—852.
22. COMMONNER, B., *Cercul care se închide*, Editura Politică, Bucureşti, 1980. 36—42.
23. MINCU, I., HÂNCU, N., *Lipidologie clinică*, vol. I, *Dislipidemiile*, Editura Medicală, Bucureşti, 1976.
24. SCHETTLER, G., *Atherosclerosis VI*, sub redacţia G. SCHETTLER şi colab., Springer Verlag, Berlin, 1983, 3—11.
25. LEVY, R. I., Amer. J. Med., 1983, 5, 1—4.
26. *WHO Expert Committee on the Prevention of Coronary Heart Discose: Prevention of Coronary Heart Disease*, WHO Tehnical Report Series, Nr. 678, WHO Geneva, 1982.
27. AHA Committee Report, Circulation, 1980, 62, 2, 449 A — 455 A.
28. BLACKBURN, H., New Engl. J. Med., 1975, 288, 1, 105—107.
29. WALKER, W. J., New Engl. J. Med., 1983, 308, 11, 649—651.
30. CORDAY E., Intern J. Cardiology, 1983, 4, 216—220.
31. STAMLER, J., Intern J. Cardiology, 1983, 4, 207—215.
32. OLIVER, M. F., Intern. J. Cardiology, 1983, 4, 201—206.
33. L.R.C. Program, JAMA, 1984, 251, 3, 351—64.
34. L.R.C. Program, JAMA, 1984, 251, 3, 364—74.
35. BRENSIKE, J. F. şi colab., Circulation, 1984, 69, 2, 313—24.
36. LEVY, R. I. şi colab., Circulation, 1984, 69, 2, 325—37.
37. KANNEL, W. B., Amer. J. Cardiology, 1976, 37, 2, 269—82.
38. UHL, G. S., FROELICHER, V., J. Amer. Coll. Cardiology, 1983, 1, 3, 946—55.
39. GOTTO, A. M. jr., Circulation, 1984, suplim. III, 88—94.
40. ABELA, G. S. şi colab., Circulation, 1985, 71, 2, 403—412.

II. HISTOGENEZA LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE

II. 1. ASPECTE STRUCTURALE, FIZIOLOGICE ŞI BIOCHIMICE ALE ARTERELOR NORMALE

Modificările aterosclerotice apar în arterele mari şi mijlocii (diametrul > 1 mm). Acestea sînt formate din trei tunici: intima, media şi adventiţia. În anexa I. redăm structura unei artere şi principalele elemente componente ale fiecărei tunici (1—13). Aspectele funcţionale şi biochimice caracteristice principalelor formaţiuni structurale, importante în aterogeneză sînt redate în tabelul II.1. Din punct de vedere funcţional şi

Tabel II.1.

Principalele funcţii şi căi metabolice din sectoarele parieto-arteriale. (LP = lipoproteine, Li = lipide, FL = fosfolipide, EC = esteri de colesterol, ACAT = acil CoA: colesterol aciltransferaza, LCAT = lizolecitin colesterol aciltransferaza)

I. *SECTORUL ENDOTELIAL (5, 6)* • Permeabilitatea selectivă (detalii text) • Activitatea antitrombotică: (tabel II.7.) • Activitatea fibrinolitică: (tabel II.7) • Metabolismul lipidic şi lipoproteinic (vezi punctul III) • Conversia angiotensinei I, în angiotensina II, inactivarea serotonie, bradikininei, norepinefrinei • Sinteza GAG, colagenului (tip IV şi V) şi glicoproteinelor • Sinteza EDGF şi a fibronectinei. • Endoteliocontracţie şi controlul relaxării c.m.n. • Capacitatea de regenerare şi replicare atît „in vitro“ cît şi în culturi de ţesuturi • Rezistenţa opusă stresului hemodinamic

II. *SECTORUL CONJUNCTIVAL*

1. Celulele musculare netede (4, 14, 16, 17)
   - Funcții metabolice complexe datorită dotării cu un aparat enzimatic complet
   - Sinteza de GAG, elastină, colagen, glicoproteine
   - Sinteza de glicogen, FL, TG, AG, col, EC, enzime și coenzime
   - Metabolizarea lipidelor și lipoproteinelor (vezi punctul III)
   - Existența stării „contractile" și „sintetice" precum și a procesului de „modulare" (detalii & III.3.3.)
2. Macrofagele: text § II.3.3.B
3. Colagenul (4, 13, 19)
   - Distribuție: 25—35% din greutatea țesutului arterial uscat predomină tipul III și I (4/1)
   - Rol: element structural de bază, localizat în cele 3 tunici; prin dispunerea sub formă de fibre „înșurubate" în jurul fibrelor elastice, acestea sînt protejate de distensiile bruște ce ar provoca ruperea lor.
4. Elastina (4, 13, 18)
   - Distribuție: 30—40% din greutatea țesutului arterial; predomină în media arterelor de tip elastic
   - Rol: extensibilitatea și elasticitatea fibrelor elastice, conferă arterei proprietatea de a menține presiunea diastolică, distensia exagerată este limitată de fibrele de colagen.
5. Glicozaminoglicanii — proteoglicanii (PG) (4, 13, 18, 31)
   - Distribuție: 1% din țesutul uscat fiind formați din condroitin sulfat (41%), acid hialuronic (39%), dermatan sulfat (11%) și heparan sulfat (9%)
   - Rol: a) permeabilitatea selectivă (efectul „de sită") împreună cu fibrele de colagen și elastină (acidul hialuronic) b) efecte anticoagulante (condrotin — 4—S și 6—S, heparan sulfatul, heparina care se evidențiază greu la suprafața endoteliului) deci anti ATG c) dermatan — S are efect ATG. Toți GAG se găsesc sub formă de PG. Prin depolimerizarea GAG se pierde activitatea anti ATG.
6. Glicoproteinele („de structură") (4, 13, 23)
   - Distribuție: 0,7% din țesutul uscat (hexozamină, hexoză, fucoză, acid sialic, peptide)
   - Rol: a) datorită interconectării cu colagenul, participă la stabilitatea structurală a arterei, la remodelări, la adaptarea la stresul hemodinamic. b) capacitate antigenică foarte crescută

III. *SECTORUL LIPIDIC-LIPOPROTEINIC (24, 40, 57, 67)*

1. Sistematizare: cuprinde aspectele funcționale și metabolice ale Li și LP parietale, distribuite în mai multe structuri.
2. Penetrația Li și LP în perete. Prin endoteliul normal pătrund LDL, IDL, VLDL, HDL. Mecanismul: a) endocitoză mediată de receptori specifici pentru LDL (pre-

zenți la suprafața celulelor endoteliale): b) endocitoză nespecifică (fagocitoză și pinocitoză) c) complexele joncționale d) endoteliocontracție. Particularități: a) în timpul transportului transendotelial LP își modifică proprietățile fizico-chimice. b) în spațiul subendotelial LP sînt „reținute" de „sita" formată de fibrele colagenice, de bariera reprezentată de lamina elastică internă și de interacțiunea lor cu matricea conjunctivală

3. Căile metabolice a) Sintezele lipidice au fost demonstrate pentru AG, col, EC, FL, TG. Cea mai mare importanță o are sinteza EC care se realizează prin: ACAT, LCAT, colesterol-esteraza lisosomală, ierarhizarea fiind: oleat > palmitat > stearat > linoleat. Predomină esterificarea prin ACAT ceea ce explică acumularea oleatului de col. b) Catabolismul a fost demonstrat pentru Li. Hidroliza EC se realizează prin colesteril ester hidrolaza lisosomală, avînd o rată ierarhizată astfel: linoleat > stearat > palmitat > oleat. Hidroliza sfingomielinei are de asemenea o rată scăzută, motiv pentru care concentrația ei este crescută. c) metabolismul LDL care sînt principalul donator de EC: anexa V.
4. Distribuția Li: tabel II.2.
5. Compartimentarea căilor metabolice: a) Celulele endoteliale: transportul LP, Li, catabolismul LDL, receptori LDL, hidroliza TG—LP prin LPL, schimbul de EC, b) c.m.n.: toate căile de la punctul 3.

structural am sistematizat peretele arterial în patru sectoare: endotelial, conjunctival, lipidic, lipoproteinic și „coagulare-fibrinoliză-trombociții-prostaglandinele" (CFTP). Am optat pentru această sistematizare, ea servind la înțelegerea mecanismelor aterogene, bazată fiind pe funcțiile distincte ale acestor sectoare. Deși endoteliul este o parte a intimei, l-am considerat ca un sector aparte deoarece are funcții distincte de spațiul subendotelial. Sectorul conjunctival sau mezenchimal este format din elemente celulare (celule musculare netede, macrofage) și materiale extracelulare (colagen, GAG, proteoglicani, elastină, glicoproteine). Acestea sînt distribuite în spațiul subendotelial, medie și adventiție. Din motive raportate la mecanismele aterogene, considerăm lipidele/lipoproteinele parietoarteriale ca un sector separat, la care participă endoteliul și sectorul conjunctival. Afirmația este valabilă și în cazul sistemului CFTP, unde au fost incluși chiar și factorii plasmatici care, în cazul trombogenezei, acționează tot la nivelul peretelui (57, 58).

Un interes aparte prezintă: nutriția arterelor, permeabilitatea selectivă și transportul transendotelial, modificările arterei în funcție de stresul hemodinamic.

Nutriția arterelor este asigurată pe două căi (4, 13, 29):

• Traversarea barierei endoteliale de către substanțele sanguine care ajung în spațiul subendotelial și apoi, mai departe, prin „ferestrele" luminii elastice, în medie;

• Rețeaua „vasa-vasorum" care este formată din arteriole, capilare, limfatice, dispuse în adventiție, pătrunzînd pînă la aproximativ jumătate din medie (1). Remarcăm că, jumătatea internă a tunicii medii este dependentă de prima cale nutritivă care, în eventualitatea îngroșării intimei, proporțional cu vîrsta, nu va funcționa corespunzător. Aceasta este „zona critică" a peretelui, supusă unei hipoxii relative (fig. II. 1).

Una din consecințele acestor particularități nutriționale este modificarea metabolismului energetic (4, 12, 13, 29): prin utilizarea deficitară a oxigenului (lipsa efectului Pasteur); prin energogeneza, care se produce 40% pe calea glicolizei și 60% prin fosforilare oxidativă, și prin metabolizarea glucozei care se produce preferențial pe calea glicolizei, ceea ce duce la acumularea de acid lactic, ce scade pH-ul local, influențînd metabolismul celulelor musculare netede. Peretele arterial utilizează energia pentru contracția celulelor musculare netede și menținerea tonusului vascular, reglarea debitului sanguin

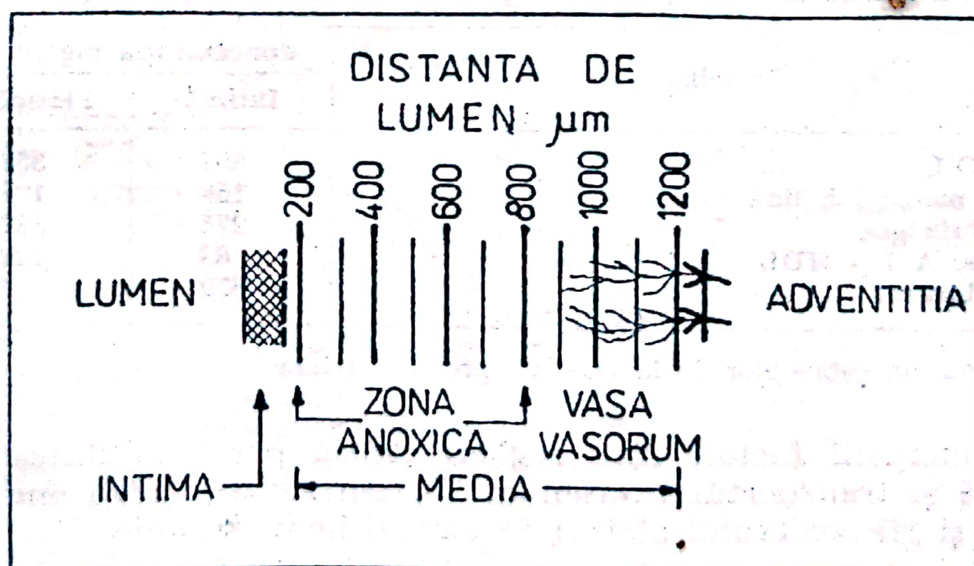


Fig. II.1. Zona anoxică (critică) a peretelui arterial (29)

local, reparările endoteliului lezat, endoteliocontracție (?), înmulțirea celulelor musculare netede (4).

Permeabilitatea selectivă și transportul transendotelial este un subiect controversat în special cu referire la macromoleculele plasmatice, care de fapt, sînt implicate în aterogeneză (6, 15). Conform unei sistematizări recente (6) se consideră funcționale următoarele căi:

• Difuziune simplă sau pasivă;

• Transcitoza, care reprezintă mecanismul principal în condiții fiziologice. Ea se bazează pe transport vezicular activ bidirecțional „de la" și „spre" suprafața luminală;

• Endocitoza, realizată prin: fagocitoză, pinocitoză și endocitoză adsorbtivă, mediată de receptori specifici (exemplu: LDL);

• Complexele joncționale.

S-a emis posibilitatea transportului prin spațiile intercelulare care se lărgesc în timpul endoteliocontracției. Fenomenul este azi negat (15).

În condiții normale, ca rezultat al transportului transendotelial, în spațiul subendotelial se găsesc macromolecule plasmatice: LDL, VLDL, IDL fibrinogen, α_2 macroglobulina (tabel II. 2.).

Tabel II.2.

Principalele proteine plasmatice prezente în intima normală (29)

Proteina	Concentrația mg/100 cc	
	Intimă	Plasmă*
LDL	697	351
α_2 macroglobulina	159	195
Fibrinogen	275	552
Apo A I — HDL	83	228
Albumină	679	2917

* Plasma subiecților de la care s-a prelevat artera

Principalii factori care reglementează permeabilitatea selectivă și transportul transendotelial sînt: integritatea endoteliului și glicocalixului, alături de stresul hemodinamic.

Stresul hemodinamic, care acționează permanent asupra arterelor, cuprinde (45):

• Stresul de p r e s i u n e (hidrostatic), ce exercită o presiune perpendiculară pe endoteliu, destinde vasul radial și circumferențial, fiind relativ constant în timpul ciclului cardiac;

• Stresul de d r a g a r e, care acționează paralel cu endoteliul, întinzînd vasul în direcție longitudinală. Intensitatea lui crește proporțional cu viteza de scurgere și cu vîscozitatea sîngelui. Ca atare, variază cu fazele ciclului cardiac, calibrul și arhitectura peretelui. În determinismul său un rol deosebit revine caracterului laminar și turbulent al fluxului sanguin. Laminaritatea presupune existența mai multor lame concentrice care alcătuiesc coloana de sînge în mișcare. Viteza lor este diferită: cea mai mare o are lama din centrul coloanei și cea mai mică aparține lamelor din apropierea endoteliului, care, de fapt, produc stresul de dragare. Aceasta este valabil în cazul arterelor drepte. La locul bifurcațiilor, stresul de dragare se intensifică, datorită faptului că lama centrală devine periferică iar fluxul laminar devine turbulent (fig. II 2). Dacă viteza sîngelui crește, se intensifică stresul de dragare și, în mod adaptativ, prin scăderea tonusului celulelor musculare netede, apare vasodilatația. Se reduce astfel viteza, deci și stresul de dragare. Perturbările de scurtă durată a stresului de dragare se însoțesc doar de modificări funcționale ale arterelor. Dacă stresul de dragare sau cel de presiune este

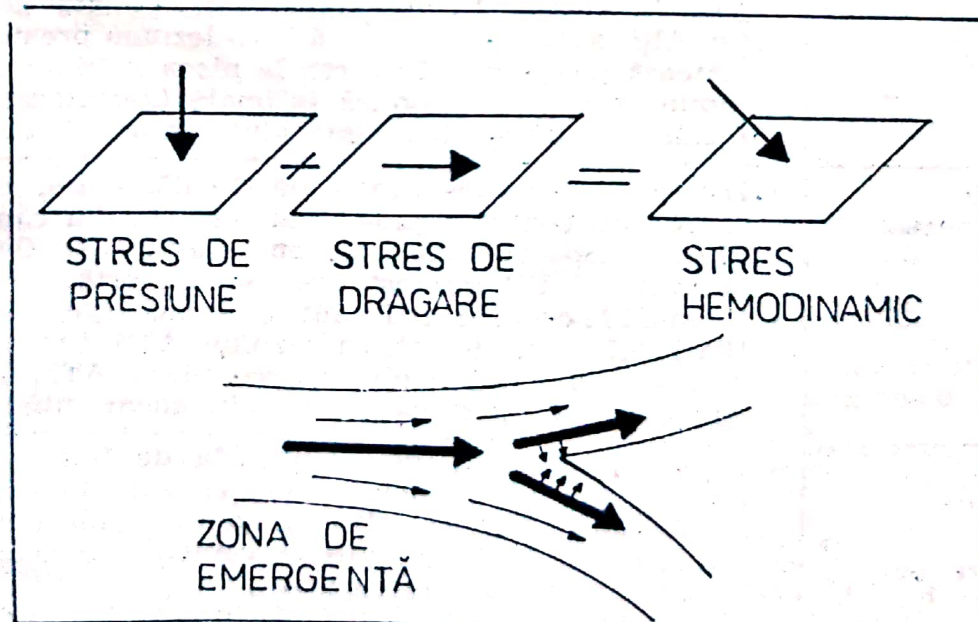


Fig. II.2. Prezentarea schematică a stresului hemodinamic (stres de presiune + stres de dragare) și a modificărilor produse în zonele de emergență (modificat după 45)

amplificat cronic, peretele arterial acţionează prin dilatări anatomice sau prin îngroşarea difuză a intimei (4). Detalii în § II 3).

II. 2. LEZIUNILE ATEROSCLEROTICE

Leziunile aterosclerotice au fost amintite în cadrul definiţiei aterosclerozei. În tabelul II. 3. redăm caracteristicile şi semnificaţia lor conform unor surse bibliografice reprezenta-

Tabel II.3. A

Leziunile aterosclerotice (4, 46—48)

Leziunea	Caracteristici şi semnificaţie
Îngroşarea fibromusculară a intimei (IFMI)	• *Descriere:* îngroşare a intimei din arterele coronare (predominant), aorta abdominală şi toracică care apare în perioada 0—5 ani dar a fost evidenţiată şi la feţi în luna a 4-a de gestaţie (8) IFMI se produce prin c.m.n., colagen şi fibrele elastice fine. • Semnificaţie: IFMI este o adaptare fiziologică la stresul hemodinamic, condiţionată genetic. Alţi autori o consideră ca o leziune preateromatoasă (preplacă). Trecerea la placa ATS ar presupune etapa de histoliză intimală (dezintegrarea focală a componentelor ţesutului conjuctiv) (8).
Plăcile gelatinoase (PG)	• Descriere: placă intimală focală, clară, care practic nu conţine lipide fiind formată din c.m.n., fibrile dispersate de colagen, elastină şi GAG. Majoritatea PG au fost descrise în aortă. • Semnificaţie: PG sînt o formă specială a IFMI (47) considerată ca leziune ATS timpurie, deci cu potenţial evolutiv spre placa ATS. Alţi autori o consideră ca un simplu edem intimal.
Striuri lipidice (SL) • Juvenile (SLJ) • Avansate (SLA)	• Descriere: acumulare intimală de lipide sub forma celulelor spumoase care provin din c.m.n. şi macrofage (S.L.J.). Alte SL conţin lipide extracelulare, celule de inflamaţie, capilare de neoformaţie şi fibre de colagen (SLA) SL se prezintă sub formă de puncte sudanofile (cu diametru 0,1—0,5 mm, vizibile cu lupa) şi pete galbene, opace la suprafaţa arterelor, fără a proemina în lumen.

Tabel II.3. A (continuare)

Leziunea	Caracteristici și semnificație
	• Semnificație 1. SLJ apar în primele luni după naștere în aorta toracică și abdominală, apoi în arterele coronare (10—15 ani mai tîrziu), cerebrale și carotidă (10 ani mai tîrziu decît în coronare). Se consideră că SLJ sînt programate genetic, nu sînt corelate cu FRA și deci nu evoluează spre placa ATS 2. SLA apar în perioada 15—30 ani, în teritoriile unde frecvența ATS este mare, sînt corelate cu FRA și deci se consideră că transformarea lor în plăci fibroase este posibilă. Conversia SL în plăci este foarte controversată și încă neelucidată (8, 48).
Microtrombii (MT)	• Descriere: trombi vizibili doar microscopic, la suprafața endoteliului de unde sînt încorporați in spațiul subendotelial, suferind procesul de organizare conjunctivă • Semnificație: Unii autori susțin că numeroase plăci fibroase provin din organizarea MT. Această ipoteză este fie absolutizată, fie negată. Reținem observațiile lui Velican (8) care susțin că pînă la 25 ani MT nu participă la ATG. După această vîrstă ei intervin în evoluția plăcilor
Plăcile fibroase (PF) și aterosclerotice (PA)	• Descriere: PF se prezintă sub forma unui nodul gris-sidefiu ce proemină în lumen. Microscopic sînt formate dintr-un „centru" bogat în substanțe lipidice extracelulare, înconjurat de o capsulă formată din c.m.n. și țesut conjunctiv. PF care au regiunea centrobazală necrotică bogată în substanțe proteice și lipidice, atestă ateromul (atheros = terci, gr), deci prezența PA. • Semnificație PF și PA apar în aorta abdominală și arterele coronare după vîrsta de 20 ani, iar în aorta toracică și arterele cerebrale după vîrsta de 30 ani. PF și PA sînt considerate leziuni ATS avansate, corelate în parte cu FRA
Leziunile complicate (LC)	• Descriere: LC sînt formate din PF și mai ales PA complicate prin ulcerații, calcificare masivă, hemoragie, tromboză, embolie. • Semnificație: LC au de regulă corespondență clinică sub forma organopatiilor ATS (fig. II.5). Ele sînt în parte corelate cu acțiunea FRA.
Reversibilitatea leziunilor	• Leziunile inițiale sînt reversibile (Anexa II) • Leziunile avansate („plăcile") sînt parțial reversibile prin reducerea volumului centrului necrotic și a capului fibros (Anexa II). • Dintre leziunile complicate, reversibilitatea a fost dovedită în cazul trombusului și emboliilor.

Tabel II.3.B

Particularităţi metabolice ale leziunilor aterosclerotice (13, 29)

1.	• Stimularea glicolizei şi producerii de lactat
2.	• Creşterea ratei oxidării acizilor graşi
3.	• Creşterea ratei catabolismului aminoacizilor
4.	• Creşterea consumului de oxigen; pentru aceeaşi cantitate de oxigen consumată, cantitatea de ATP este mai mică ca în arterele normale; consumul de O_2 nu este cuplat cu transportul.
5.	• În spatele (sub) plăcile fibroase sau ATS, peretele arterial devine anoxic
6.	• Modificarea metabolismului lipidic, lipoproteinic, colagen, GAG, glicoproteine şi elastină este redată în & II.3.2., & II.3.3. şi & II.3.4.

tive (4, 46—48). Au fost incluse şi modificările parietoarteriale care de fapt nu sînt leziuni aterosclerotice dar care au legături, în parte, cu acest proces.

În funcţie de *localizare* se descriu patru tipuri de ateroscleroză: pe aorta ascendentă cu ramurile ei, arcul aortic; b) pe ramurile majore ale arcului aortic: arterele anonime, carotide şi subclaviculare; c) pe aorta abdominală şi ramurile sale viscerale; d) pe ramurile terminale ale aortei abdominale.

Fiecare tip poate avea o afectare distală sau proximală, segmentară sau difuză; este posibilă combinarea lor simultană sau secvenţială (49).

Raportat la *rata progresiei* se definesc trei grupuri de ateroscleroză:

- Grupul 1, cu rată rapidă de progresie: 1—3 ani;
- Grupul 2, cu rată de progresie intermediară: 5—8 ani;
- Grupul 3, cu rată lentă de progresie: $\geqslant$ 10 ani.

Precizăm că rata progresiei nu se poate estima decît aproximativ şi indirect, prin evaluarea FRA. Aceştia sînt prezenţi însă doar la aproximativ 50—70% din subiecţi.

Datorită acestor particularităţi topografice şi evolutive există tendinţa de a considera ateroscleroza ca un sindrom format din entităţi anatomopatologice şi clinice distincte (49).

Particularităţile metabolice de la nivelul leziunilor aterosclerotice sînt redate în tabelul II. 3. B.

II. 3. MECANISMELE ATEROGENE

II. 3. 1. SCHEMA GENERALĂ A ATEROGENEZEI

Conform definiției (§ I. 1), aterogeneza cuprinde două aspecte esențiale: histogeneza leziunilor aterosclerotice și mecanismele de acțiune ale FRA. Schema generală a aterogenezei (anexa III) am elaborat-o inițial în 1976 (57), apoi și s-au adus îmbunătățiri în 1981 (58); în anexa III, am inclus și datele din literatură apărute pînă în primele luni ale anului 1985. Considerăm necesară această interpretare sintetică, ea fiind un instrument de lucru util practicianului, dar trebuie corectată în funcție de noile date, a căror rată de apariție crește vertiginos. Este deci, o interpretare de expectativă, modelabilă și perfectibilă.

S-au elaborat pînă în prezent multe ipoteze referitoare la histogeneza leziunilor aterosclerotice. Fiecare pune accent pe un sector sau altul, fiind criticate de unii și acceptate de alții. Multe dintre ipotezele moderne reprezintă, de fapt, îmbunătățirea unor ipoteze mai vechi. Nici o ipoteză nu are valoare generalizatoare, fapt explicabil avînd în vedere complexitatea aterogenezei, caracterul multifactorial și pluripatogenetic. Probabil că în parte toate ipotezele aterogenezei sînt adevărate și că toate mecanismele descrise în cadrul lor contribuie la producerea aterosclerozei (48).

FRA din anexa III sînt interpretați conform definițiilor anterioare. Sistematizarea lor s-a făcut în funcție de semnificație și poziția față de leziunile aterosclerotice. Mecanismele de acțiune sînt detaliate în § II. 3. 7. Precizăm totuși unele aspecte de interes general.

FRA acționează asimetric și asincron. Debutul acțiunii unor factori apare în copilărie (patoalimentația) sau chiar în perioada intrauterină (carența în vitamina B6, sau hiperinsulinismul matern), dar majoritatea se evidențiază la adultul tînăr și matur, culminînd cu perioada din decadele 6—8. Asimetria se manifestă prin inegalitatea intensității aterogene. Aceasta, sub raport cauzal, a determinat și patogenetic diferențierea FRA în: siguri, probabili și suspecți, respectiv: inițiatori, promotori, potențatori și precipitanți ai aterogenezei și ai manifestărilor ei clinice. Datorită importanței lor demonstrate, pentru hipercolesterolemie, HTA și fumat s-a propus termenul de FRA major (59).

Rezultă din această panoramare că aterogeneza este de o extraordinară complexitate. Apare astfel perfect justificat con-

ceptul de boală multifactorială și pluripatogenetică. În cadrul său impresionează și multitudinea interacțiunilor, corelațiilor, interdependențelor: între factorii de risc, între aceștia și leziunile aterosclerotice și între sectoarele structurale funcționale parieto-arteriale. Se poate aplica aici, ceea ce atît de sugestiv enunță Barry Commoner în prima lege a ecologiei, „toate se leagă de toate" (60).

Complexitatea factorială și a mecanismelor aterogene face ca în prezent să nu se poată face afirmații certe nici în legătură cu declanșarea aterogenezei (factorii, mecanismele, sectoarele și momentul), și nici cu progresia sau regresia (factorii, mecanismele, ritmul și cuantificarea *in vivo*).

Se poate susține, cu suficiente argumente faptice, că aterogeneza cel mai des evoluează lent, fără corespondență clinică, pentru ca apoi, brusc, să apară accidentele vasculare, sau, tot lent, să se instaleze tabloul clinic al organopatiilor aterosclerotice. În istoria naturală a aterogenezei/aterosclerozei sînt episoade aterogene însoțite de declanșarea formării de noi leziuni sau de progresia celor existente. Aceste episoade se caracterizează prin cumularea într-un anumit interval de timp a mai multor FRA. De exemplu, la un diabetic echilibrat, datorită unui stres psihic puternic, apare hiperglicemia, hipercatecolaminemia, HTA, HLP, hiperfagia cu ingestie calorică exagerată. Episodul poate dura 5—20 zile sau chiar mai mult.

Există și posibilitatea ca FRA să acționeze singuri sau asociați, dar de-a lungul mai multor ani (HTA, HLP, fumatul). În acest interval mecanismele aterogene operează în mod cert. Deocamdată nu există posibilitatea de cuantificare directă și *in vivo* a aterogenezei, deoarece este imposibil, în prezent, să fie evaluate la om și *in vivo* leziunile aterosclerotice inițiale și nici cele avansate în totalitatea lor. Aprecierea aterogenezei/aterosclerozei se poate face indirect prin cuantificarea FRA. Sub aspect profilactic, aceasta este faza utilă profilaxiei primare.

Momentul diagnosticării organopatiilor aterosclerotice, chiar dacă se produce în faza incipientă a bolii, se consideră a fi tardiv, dacă îl raportăm la istoria naturală a aterogenezei. De fapt, bazați pe faptul că aproape fiecare FRA are propriul său factor de risc — am considerat, încă din 1976, că aterogeneza ar putea începe în momentul în care sînt prezenți factorii de risc ai FRA. Depistarea și controlul lor ar defini profilaxia primară precoce (61).

La polul opus inițierii aterogenezei se situează etapa sa finală, adică complicarea leziunilor. Probabil că aceiași FRA acționează și în această etapă care, de obicei, este însoțită de manifestări clinice. Astfel, calcificările masive produc îngroșarea și indurarea arterelor, care devin palpabile, ulcerația plăcilor constituie surse de emboli, iar hemoragia și tromboza ocluzionează lumenul. Ultimele circumstanțe stau la baza accidentelor vasculare (infarct miocardic, tromboză arterială cu diferite localizări, hemoragie cerebrală). Foarte multe date de epidemiologie au corelat factorii de risc cu aceste manifestări clinice. S-a definit astfel profilul riscului coronarian, al hemoragiei cerebrale, al arteriopatiei obliterante periferice (I. 1. 2.c).

Se poate conchide că aterogeneza este un proces complex determinat de FRA multiplii care declanșează mecanisme diferite, în diferite perioade și în diferite teritorii vasculare. Cea mai elocventă dovadă este adusă de demonstrația că ateroscleroza coronariană precede ateroscleroza cerebrală, ambele devansînd ateroscleroza aortică (4, 56).

Vom prezenta sinteza* mecanismelor aterogene în funcție de sectoarele afectate.

II. 3. 2. ROLUL SECTORULUI ENDOTELIAL

Sectorul endotelial participă la aterogeneză prin două căi majore:

• Creșterea permeabilității și transportului transendotelial, ceea ce facilitează acumularea macromoleculelor plasmatice în spațiul subendotelial;

• Stimularea trombogenezei prin scăderea capacității antitrombotice și a activității fibrinolitice.

Inducerea acestor căi aterogene este consecința fie a leziunilor endoteliale („ipoteza răspunsului la injurii"), fie a endoteliocontracției („ipoteza endoteliocontracției").

---

* Literatura referitoare la mecanismele aterogene este enormă. Ceea ce prezentăm aici este o sinteză a sintezelor. Bibliografia indicată este ultraselectată și are doar valoare orientativă, fiind redate în special articole de sinteză.

A. *IPOTEZA RĂSPUNSULUI LA INJURII (3, 14)*

Această ipoteză presupune că FRA, redați în tabelul II. 4., produc leziuni caracterizate prin denudare focală, în urma lizei/necrozelor sau a descuamării celulelor endoteliale. Prin aceasta se suprimă funcția de barieră a endoteliului, avînd următoarele consecințe:

• În spațiul subendotelial se acumulează lipoproteine, fibrinogen, monocite;

• Se produce contactul direct între trombocite și elementele conjunctivale subendoteliale. Acestea au acțiune trombogenică în timp ce activitatea antitrombotică a endoteliului diminuează (§ II. 3. 5). În felul acesta se formează microtrombi, ce vor fi incorporați în intimă. Fenomenul are consecințe severe, deoarece trombociții prezenți la acest nivel — prin PDGF și alte substanțe eliberate — stimulează migrarea c.m.n. din medie în intimă și proliferarea lor în spațiul subendotelial. La aceasta contribuie și lipoproteinele acumulate aici. Dacă injuria endotelială este mică se produce o regresie a leziunii, cu refacerea endoteliului. Dacă injuria este cronică (HLP, HTA), proliferarea c.m.n. persistă, lipidele/lipoproteinele se acumulează atît în interiorul lor cît și în macrofage. Apar celulele spumoase, striațiile lipidice și apoi plăcile fibroase și aterosclerotice.

Mecanismul intim al leziunilor endoteliale prin FRA, înregistrate în tabelul II. 4, nu se cunoaște. În cazul HLP se presupune modificarea compoziției membranelor celulare și a organitelor sub influența colesterolului ceea ce perturbă funcționalitatea celulelor endoteliale apoi chiar relația structurală intercelulară și cea dintre celule și matricea subendotelială (4, 66) (§ II. 3. 4). Stresul hemodinamic intensificat cronic provoacă, la început, creșterea transportului vezicular apoi produce leziuni endoteliale. Creșterea permeabilității endoteliale în zonele de emergență (numite „zonele albastre“ deoarece rețin albastrul Evans) și în alte zone „aterogene“ este însoțită de modificări structurale ale celulelor endoteliale, cu scăderea duratei lor de viață, cu îngroșarea spațiului subendotelial prin creșterea conținutului în colagen, GAG, țesut elastic (9, 62).

Tabel II.4.

Principalii FRA care acționează asupra endoteliului. Termenul de leziune endotelială definește denudarea focală prin liză/necroză sau descuamare (modificat după 63 conform bibl. 14, 62, 65)

FRA	MECANISMUL ATEROGEN
HTA, Stresul hemodinamic Angiotensina II	• Leziune endotelială • Creșterea permeabilității • Stimularea agregării trombocitare • Stimularea proliferării c.m.n. • Efect „trap door" (crește permeabilitatea) • Endoteliocontracție
Hipoxia, nicotină, CO sau scăderea saturației O_2	• Leziune endotelială, CIC* • Creșterea permeabilității • Endoteliocontracție
Epinefrina, Norepinefrina, Serotonina, Bradikinina	• Endoteliocontracție } → Crește permeabilitatea • Lezarea endoteliului } • Aglutinarea trombocitară
Homocisteinemia, Vitamina D (doze mari)	• Lezare endotelială
Endotoxine	• Lezare endotelială • Crește adezivitatea trombocitară
Virusuri	• Necroza endoteliului
Complexe imune	• Lezare endotelială • Crește aglutinarea trombocitară
Iritația, mecanică a cateterului	• Crește adezivitatea trombocitară • Crește permeabilitatea locală
HLP	• Leziune endotelială • Aglutinare trombocitară în zonele supuse stresului hemodinamic • Endoteliocontracție
Hiper-Hipoinsulinismul Hiperglicemia (DZ)	• Lezare endotelială

* complexe imune circulante (87)

B. *IPOTEZA ENDOTELIOCONTRACȚIEI (65)*

În anumite zone topografice, celulele endoteliului arterial sînt dotate cu aparat contractil, tropomiozină și actomiozină. Aceasta face ca ele să se contracte sub influența FRA enumerate în tabelul II. 3, motiv pentru care au fost numite „celule hiperreactive".

Prin endoteliocontracție se produce:

• Lărgirea joncțiunilor intercelulare ceea ce amplifică transportul macromoleculelor plasmatice pînă în spațiul subendotelial;

• Stimularea trombogenezei prin faptul că, în zona endoteliocontracției, se plicaturează endoteliul, apare turbulența fluxului, ceea ce crește adezivitatea și agregarea trombocitară.

Mecanismul intim prin care FRA declanșează endoteliocontracția trebuie căutat în scăderea cAMP și creșterea Ca^{++} intracelular.

Deși ipoteza endoteliocontracției a avut chiar un corolar terapeutic, reprezentat de piridinolcarbamat, azi este puternic contestată, deoarece se neagă existența capacității contractile a celulelor endoteliale (15).

În afara mecanismelor cuprinse în cele două ipoteze, endoteliul participă la aterogeneză și prin rolul pe care îl joacă în metabolismul lipoproteinelor (§ II. 3. 4.) și prin scăderea activității fibrinolitice (§ II. 3. 5).

II. 3. 3. **ROLUL SECTORULUI CONJUNCTIVAL**

Sectorul conjunctival participă la aterogeneză atît prin elementele celulare (c.m.n. și macrofage) cît și prin elementele matriceale extracelulare.

A. *ROLUL CELULELOR MUSCULARE NETEDE*

Rolul c.m.n. în aterogeneză este deosebit de important. Conform ipotezei miogenice (14, 48), migrarea și proliferarea acestor celule, ca răspuns la acțiunea FRA, reprezintă mecanismul de bază, atît în inițierea cît și în progresia leziunilor aterosclerotice.

Migrarea c.m.n. din tunica medie, în spațiul subendotelial, se face prin spațiile din lamina elastică internă. La nivelul mediei, c.m.n. se găsesc în stare „contractilă“ și, sub influența proprietății chemotactice a PDGF, elaborat de trombocitele prezente în zona focală a leziunii endoteliale, migrează în spațiul subendotelial. Aici are loc „modularea“ c.m.n., adică trecerea lor în starea „sintetică“. Această stare funcțională se caracterizează prin proliferarea intensă și sinteza matricei conjunctivale (14). Factorii care stimulează proliferarea c.m.n. sînt: LDL, VLDL, PDGF, EDGF, MDGF, prostaciclina, fluxul de Ca^{++}, insulina, NSILA, hidrocortizonul, trombina, transferina (62).

Pentru a interpreta mecanismul proliferării c.m.n., s-a propus ipoteza mutagenă sau monoclonală (69). Aceasta presupune că placa fibroasă este rezultatul proliferării unei singure clone celulare, avînd deci origine monoclonală. Proliferarea este de tip tumoral benign și se produce în urma unor mutații care modifică aparatul genetic al c.m.n. Mutațiile pot fi induse de: stresul hemodinamic, virusuri, substanțe de origine alimentară, benzpirenul și metilcolantrenul, provenite din fumul de tutun și vehiculate de LDL. Alte substanțe mutagene sînt triptofanul rezultat din prelucrarea culinară a proteinelor animale, și α-oxidul de colesterol care se găsește în concentrație crescută în serul bolnavilor cu ateroscleroză, HTA și HLP tip II (62). Inițial, aceste substanțe sau factori produc mutațiile, apoi proliferarea celulară propriu-zisă.

Migrarea și poliferarea c.m.n. în intimă are două consecințe: a) sinteza crescută și parțial anormală de matrice conjunctivală (punct „C“) și b) hipercaptarea lipoproteinelor, acumularea esterilor de colesterol și transformarea lor treptată în celule spumoase (§ II. 3. 4).

B. *ROLUL MACROFAGELOR*

Macrofagele se găsesc în cantitate crescută în leziunile aterosclerotice. Originea lor — multă vreme necunoscută — se pare că este monocitul circulant care pătrunde în spațiul subendotelial prin leziunile endoteliale locale (67). De fapt, el este „atras“, la acest nivel cît și în leziunile aterosclerotice constituite, răspunzînd funcției chemotactice a P.D.G.F., eliberate de trombocite (14). În intimă, monocitul macrofag exercită următoarele acțiuni aterogene (14, 67, 68):

• Fagocitarea și pinocitarea lipoproteinelor, acumularea esterilor de colesterol și transformarea treptată în celule spumoase (§ II. 3. 3);

• Sintetizarea LPL și a proteazelor (37). (§ II. 3. 4. A);

• Eliberarea de MDGF, care stimulează proliferarea c.m.n. alături de PDGF;

• Participarea la răspunsul imun.

C. *ROLUL MATRICEI CONJUNCTIVALE EXTRACELULARE*

Elementele matriceale conjunctivale extracelulare sînt profund modificate în leziunile aterosclerotice, atît sub aspect cantitativ cît și calitativ (4, 13, 18, 19, 21—23, 72). Se sugerează că aceste modificări sînt de fapt leziuni primare în aterogeneză (72).

• Elastina este scăzută în leziunile aterosclerotice, fiind alterată și calitativ datorită procentajului crescut de aminoacizi polari. Această elastină anormală are capacitatea exagerată de a fixa calciul și lipidele (esterii de colesterol și acizii grași cu lanț lung) prin legături hidrofobe. Afinitatea macromoleculei de elastină pentru calciu crește în leziunile aterosclerotice de aproximativ 10 ori. Treptat apar depozite de carbonați de calciu și hidroxiapatită. Calcificarea elastinei și deci a arterei este corelată cu creșterea în vîrstă. Ea este stimulată de catecolamine, HTA, vitamina D3, dietele bogate în colesterol (4). În leziunile aterosclerotice s-a remarcat creșterea activității elastazei care fragmentează lamele elastice, modificînd relația lor structurală și funcțională cu celelalte formațiuni parietale. În felul acesta, rezistența și elasticitatea peretelui la stresurile hemodinamice scade (4).

Fibrele elastice degradate, eliberează peptide care stimulează producerea anticorpilor antielastină. Aceștia potențează elastoliza, fixîndu-se pe țesutul elastic alterat (4).

• Colagenul se află în concentrație crescută în leziunile aterosclerotice, concordant cu gradul severității lor (4, 13, 18). Cauza anomaliei este amplificarea sintezei de către c.m.n. aflate în intimă. Sinteza este stimulată de catecolamine, HTA, hipoxie (13), serul HLP, homocisteinemie (70). Colagenul din leziunile aterosclerotice este modificat și calitativ, la acest nivel dominînd tipul I, cu cel mai mare grad de stabili-

tate structurală și antigenitate. Aceste modificări ale colagenului acționează în sens aterogen prin: stimularea trombogenezei și creșterea acumulărilor de lipide, în urma legării esterilor de colesterol. De fapt are loc intensificarea transferului esterilor de colesterol prin fibrele de colagen, ierarhizarea surselor fiind: LDL > IDL > VLDL > HDL (18).

• G A G / P r o t e o g l i c a n i i sînt implicați în aterogeneză pe multiple planuri. Pe plan cantitativ, se remarcă creșterea conținutului lor în striațiile lipidice și scăderea în leziunile avansate, exceptînd, condroitin-4-sulfatul care atinge concentrații maxime în plăcile fibroase (4, 13). Creșterea cea mai marcată este descrisă în cazul dermatansulfatului (72). Cauza acestor variații este creșterea sintezei GAG (proteoglicani de către c.m.n., cît și amplificarea degradării prin enzimele lizozomale care produc depolimerizarea lor. Ultimul fenomen este intens aterogen, fiind prezent în special în zonele topografice unde frecvența leziunilor aterosclerotice este mare (4, 13). Depolimerizarea GAG caracterizează histoliza intimală, descrisă de C. Velican și Doina Velican ca stadiu inițial în formarea plăcilor aterosclerotice (4).

Consecința modificărilor calitative și cantitative ale GAG/proteoglicanilor este perturbarea interrelației lor cu lipoproteinele și colagenul care produce creșterea fixării lipidelor în spațiul subendotelial. Depolimerizarea GAG este principalul factor care induce formarea complexelor GAG—LDL (4), în timp ce HDL, prin apo AI, reduce complexarea (18). În acest sens se interpretează și creșterea, în leziunile aterosclerotice, a factorului de complexare a lipoproteinelor (FCL) (18).

O contribuție deosebită la elucidarea GAG în aterogeneză au adus-o cercetările lui C. Velican și Doina Velican (4, 22).

• G l i c o p r o t e i n e l e parietoarteriale joacă rol important în aterogeneză prin influența pe care o exercită asupra GAG, colagenului și elastinei (72). La nivelul leziunilor aterosclerotice se descrie creșterea concentrației glicoproteinelor bogate în hexazamină și scăderea celor ce conțin acid sialic, bilanțul fiind, în final în favoarea creșterii conținutului global de glicoproteine (13). Prin capacitatea lor antigenică deosebită, ele contribuie la agravarea leziunilor aterosclerotice (72).

II. 3. 4. ROLUL SECTORULUI LIPIDIC/LIPOPROTEINIC

Acumularea lipide/lipoproteine la nivelul leziunilor aterosclerotice este una din modificările caracteristice ale aterogenezei. Deși există deosebiri cantitative între depozitele lipidice ale diferitelor leziuni, deși sînt descrise leziuni cu acumulări lipidice minime, iar altele cu acumulări lipidice exagerate, trebuie să acceptăm că acestea sînt o prezență constantă a leziunilor. În tabelele II. 5. și 6. sînt redate compoziția lipidică/lipoproteinică din leziunile aterosclerotice (29—31). Urmărind datele se poate remarca:

Tabel II.5.

Compoziția lipidică în leziunile ATS (mg/100 gr. țesut uscat) (29—31)

Artera	Fosfolipide	Colesterol total	Esteri de Colesterol	Trigliceride
Intima normală	2,04	0,80	0,70	1,66
Striuri lipidice	4,45	2,88	17,4	3,70
Placa fibroasă	9,51	12,6	29,7	3,13

Tabel II.6.

Compoziția în lipide, lipoproteine (LP), fibrinogen și fibrină a intimei normale, plăcilor gelatinoase și fibroase și a trombilor murali (29—31)

Artera	Concentrația mg/100 mg țesut uscat				
	LP libere	LP legate	Fibrinogen	Fibrină	Colesterol rezidual
Intima normală	3,8	0,6	2,5	2,5	3,6
Plăci gelatinoase	13,7	1,8	7,7	4,3	5,4
Plăci fibroase	1,5	3,3	1,9	4,9	72,9
Trombi murali	10,1	4,3	21,9	47,9	5,3

• Creșterea concentrației esterilor de colesterol (oleatul predomină intracelular în striațiile lipidice, iar linoleatul este

în special extracelular așa cum este descris în plăcile fibroase și aterosclerotice) și a colesterolului liber;

• Creșterea concentrației fosfolipidelor, în special a sfingomielinei;

• Creșterea concentrației trigliceridelor;

• Creșterea concentrației LDL, IDL, VLDL;

Acestor date li se mai adaugă prezența lipoperoxizilor și a produșilor de oxidare a colesterolului în leziunile aterosclerotice umane (100, 109).

Din punct de vedere fizico-chimic (fig. II. 3) (30), lipidele din leziunile aterosclerotice se caracterizează prin trecerea treptată de la monofaza lamelară (faza „colesterol-fosfolipide") din intima normală, la faza lichid-cristalină, ce conține o cantitate mai mare de esteri de colesterol (faza esterilor de colesterol), la faza dublă: lamelară și faza esterilor de colesterol (zona a III-a) și apoi la zona a IV-a, ce conține plăcile fibroase și aterosclerotice, care este formată din trei faze: lamelară, faza esterilor de colesterol și faza cristalelor de colesterol liber monohidrat. **Modificarea acestor stări fizice** se datorește acumulărilor esterilor de colesterol și a suprasaturării fosfolipidelor membranare cu colesterol. Faza cristalelor de colesterol este intens sclerogenă, ea inducînd necroza celulelor spumoase și formarea plăcilor.

Cauzele acumulărilor lipidice:

• Hiperpermeabilizarea endotelială în urma agresiunilor FRA (tabel II. 4). Creșterea acțiunii LPL la suprafața endo-

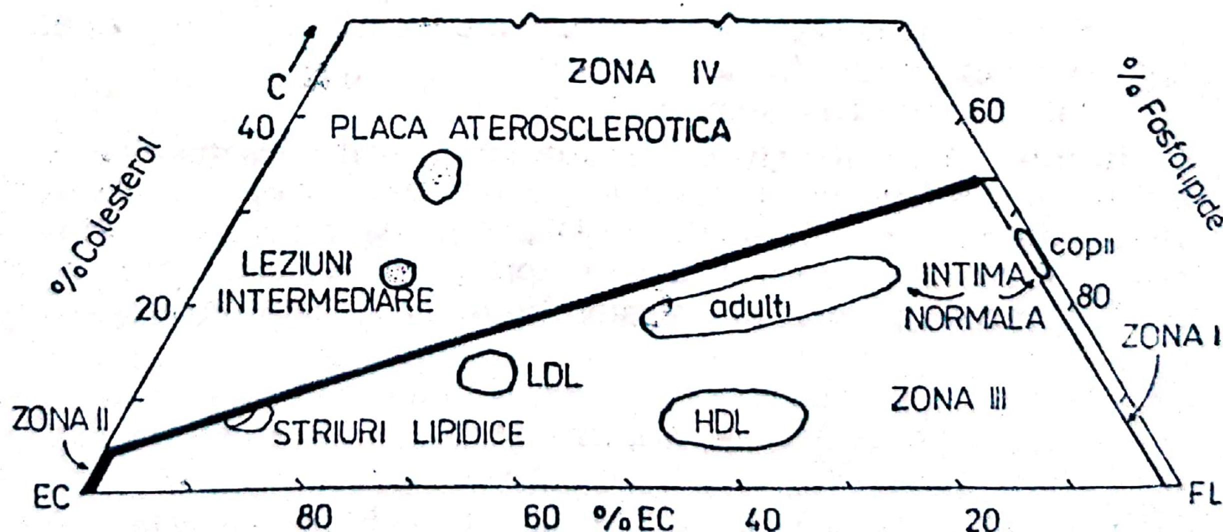


Fig. II.3. **Caracteristicile fizico-chimice ale lipidelor prezente în arterele normale și în leziunile aterosclerotice (35)**

teliului arterelor aterosclerotice (62). Aceasta degradează hidrolitic TG—VLDL și TG—CHILO care, dacă se află în exces, furnizează o cantitate crescută de IDL și AG, ce vor pătrunde în intimă (73);

• Legarea sau complexarea exagerată a lipidelor/lipoproteinelor de către elementele matriceale (în special GAG/proteoglicani) (4, 18);

• Perturbarea metabolismului lipoproteinelor în c.m.n., macrofage, celule endoteliale;

• Reducerea efluxului colesterolului din peretele arterial.

Consecințele acumulărilor lipidice/lipoproteinice sînt:

• Stimularea proliferării c.m.n. (14);

• Efecte citotoxice asupra c.m.n. și celulelor endoteliale;

• Perturbarea funcțiilor celulare, datorită modificării fazei fluide a membranelor, în urma creșterii esterilor de colesterol și a saturării fosfolipidelor (66). Aceasta determină perturbarea relațiilor structurale intercelulare și dintre celule și matrice (66);

• Perturbarea structurii c.m.n. și macrofagelor care, prin încărcare lipidică, devin „celule spumoase". Ele generează striațiile lipidice juvenile și avansate, ultimele transformîndu-se în plăci fibroase și aterosclerotice. În metamorfoza celulară un rol aparte joacă lizozomii și enzimele lizozomale, care se modifică sub influența unor FRA : HTA, DZ, HLP, factori genetici. Rezultă o hiperacumulare a esterilor de colesterol în lizozomi ceea ce produce transformarea celulară (75);

• Stimularea sintezei elementelor matriceale de către c.m.n. (18), moment decisiv în sclerogeneză;

• Interferențe cu sistemul CFTP.

Rezultă că în histogeneza leziunilor un rol deosebit revine c.m.n., macrofagelor și celulelor endoteliale, care metabolizează diferențiat IDL, LDL, VLDL. Acestea reprezintă principala sursă de colesterol și alte lipide, în perete, în timp ce HDL favorizează efluxul colesterolului de la acest nivel.

A. *ROLUL LDL*

Macromoleculele LDL sînt unele din substanțele cele mai aterogene cunoscute pînă în prezent. Această acțiune se exercită prin următoarele căi:

• Citotoxicitate asupra celulelor endoteliale și c.m.n. fenomen accentuat de peroxidarea LDL (la bolnavii cu hipercolesterolemie familială) și redus sub influența HDL (41);

• Creșterea complexării cu colagenul, GAG și elastina din spațiul subendotelial, cărora le modifică capacitatea funcțională (18);

• Inducerea sintezei crescute a colagenului de către LDL provenite de la bolnavii cu hipercolesterolemie (HLP tip II A) (18);

• Stimularea proliferării c.m.n.;

• LDL reprezintă principalul donator de colesterol pentru peretele arterial. Pentru înțelegerea acestui aspect vom prezenta succint metabolizarea LDL în c.m.n. și macrofage, adică în celulele care participă direct la histogeneza lezională. Deși participă la metabolismul LDL, celulele endoteliale nu se transformă niciodată în celule spumoase.

Metabolismul LDL în c. m. n. se face pe „calea LDL" cu ajutorul receptorilor specifici pentru LDL native (36—39), (redată în Anexa V). Se poate remarca că, în condiții normale, acumularea intracelulară a esterilor de colesterol (oleat) inhibă funcția receptorilor LDL, care nu mai captează LDL. Totodată este suprimată sinteza „de novo" a colesterolului. În felul acesta, se previne acumularea excesivă a esterilor de colesterol, motiv pentru care calea LDL este considerată ca un mijloc de protecție antiaterogenă. Creșterea acumulării esterilor de colesterol în c.m.n. se explică ipotetic prin (36—39, 62):

• Perturbarea funcției receptorilor LDL, care nu se mai supun feed-back-ului negativ intracelular și continuă să capteze LDL. Această perturbare poate fi caracteristică c.m.n. sau poate fi indusă de PDGF, eliberat de trombocite;

• Creșterea captării LDL prin pinocitoză (fără intervenția receptorilor);

• Creșterea concentrației LDL în intimă stimulează proliferarea c.m.n., care, avînd o mare densitate la acest nivel, vor metaboliza global o cantitate mai mare de LDL, fără a se modifica rata metabolizării per celulă.

Metabolismul LDL în macrofage (anexa V) se face pe căi diferite de cele din c.m.n. (37). Macrofagul posedă receptori specifici pentru LDL modificate chimic, prin acetilare (acetil LDL), malondialdehidă (MDA—LDL), sulfatul de dextran (SD—LDL) sau prin anticorpi anti LDL. Acești receptori se deosebesc de cei din c.m.n. deoarece nu sînt reglați

prin mecanisme feed-back negativ, dependente de esterii de colesterol intracelular. Ca atare vor capta LDL în funcție de concentrația lor extracelulară. Aportul de colesterol în macrofage, pe calea acestor receptori, nu suprimă sinteza „de novo“ a colesterolului așa încît, această cale metabolică operează în continuare, contribuind la creșterea pol-ului colesterolului macrofagic. Pînă în prezent, s-a demonstrat că, în peretele arterial, LDL pot fi modificate prin: transportul lor transendotelial, prin peroxidare lipidică, ce are loc la nivelul leziunilor endoteliale, malondialdehidă, eliberată de trombocite în timpul trombogenezei.

Aceste tipuri de LDL modificate (m LDL) sînt captate de macrofage care se încarcă cu esteri de colesterol; acumularea esterilor de colesterol în intimă poate avea loc, prin urmare, chiar dacă nivelul plasmatic al LDL este normal (62).

Probleme deosebite se ridică în cazul LDL glicozilate (GLI—LDL) (76, 77). Acestea reprezintă 1,3% din populația LDL, la subiecți normali, și 2—5,3%, la diabetici. Glicolizarea se face pe cale neenzimatică prin fixarea glucozei la restul lizinic din apoB. GLI—LDL nu sînt „recunoscute“ de către celulele endoteliale cu aceeași intensitate ca LDL native, fenomen remarcat și în cazul c.m.n. Aceasta determină ca rata fracției catabolizate să fie redusă. Captarea lor de către c.m.n. pe cale receptorilor LDL nu se însoțește de declanșarea feedbackurilor negative, așa încît acumularea esterilor de colesterol este amplificată. Nu s-a descris captarea și metabolizarea GLI—LDL de către macrofag (37), dar s-a evidențiat afinitatea lor pentru GAG/proteoglicani, aflați în spațiul subendotelial (76).

Tot la nivelul macrofagelor are loc captarea (prin receptori specifici) și metabolizarea complexului esteri de colesterol/proteine, izolat din plăcile aterosclerotice ale aortei umane. Complexul are un conținut lipidic asemănător cu LDL. Proteinele sînt reprezentate de apoB și GAG. Prin metabolizarea sa în macrofag, complexul „donează“ acestuia o cantitate considerabilă de esteri de colesterol care intră în „ciclul“ redat în anexa V (37).

Macrofagele încărcate cu esteri de colesterol secretă proteaze, care produc leziuni endoteliale, facilitînd penetrarea LDL în spațiul subendotelial. Se conturează un veritabil cerc vicios care, conform unei ipoteze recente, este deosebit de aterogen (37).

B. ROLUL LIPOPROTEINELOR BOGATE IN TRIGLICERIDE

Metabolismul lipoproteinelor bogate în trigliceride la nivelul peretelui arterial și rolul lor în histogeneza leziunilor aterosclerotice este mai puțin cunoscut.

Aterogenitatea VLDL este legată mai degrabă de apoB și apoC. Conținutul leziunilor aterosclerotice în aceste apoproteine este dublu față de arterele normale (62). S-a demonstrat că VLDL, provenite de la bolnavi cu hipertrigliceridemie, sînt captate (prin receptori β-VLDL) și metabilizate de macrofagele peritoneale, probabil și de cele arteriale. Ele constituie sursele acumulării trigliceridelor la acest nivel. Captarea nu se produce în cazul VLDL provenite de la subiecți normotrigliceridemici (81).

S-a emis ipoteza (74) conform căreia chilomicronii și VLDL pătrund în spațiul subendotelial la nivelul leziunilor endoteliale focale. Aici sînt transformate în IDL* prin acțiunea LPL. Captarea și metabolizarea IDL este probabilă în cazul c.m.n. și sigură în cazul macrofagelor, unde s-au demonstrat prezența receptorilor pentru β-VLDL (37, 78). Deoarece chilomicronii și VLDL sînt de origine alimentară avem explicația, la nivel molecular, a aterogenității dietei bogate în colesterol. Întrucît ambele lipoproteine cresc postprandial, se consideră că „aterogeneza este un fenomen postprandial" (74). În acest context se explică:

- Aterogenitatea lipide/lipoproteine în absența HLP bazale**, ceea ce contestă semnificația și valabilitatea absolută a trigliceridemiei ca FRA. Valorile lor normale nu exclud posibilitatea aterogenezei.
- Aterogenitatea „hiperlipidemiilor latente" recent evidențiate (79, 80). Acestea se caracterizează prin hipertrigliceridemie, după 8 h postprandial, deși, la 12 h, valorile trigliceridemiei sînt normale.
- Aterogenitatea crescută a HLP tip III caracterizată prin hiper IDL, care provin atît din chilomicroni cît și din VLDL (62).

---

* IDL se consideră sinonime cu β-VLDL, restul VLDL, restul chilomicronic, deși sînt numeroase controverse asupra acestui subiect.

** Criteriul diagnosticului HLP este că bolnavul să fie în condiții bazale, adică a jeune de 12 h (§ III. 2).

Mecanismul aterogenității IDL se aplică prin aceea că, odată pătrunse în macrofag, donează acestuia colesterol prin ACAT, devine oleat de colesterol care se depozitează. Experimental s-a demonstrat că aterogenitatea „restului“ chilomicronic, indus de o dietă hipercolesterolică, este identică cu a LDL (62). Deoarece s-a arătat că macrofagele secretă LPL (85) este posibil ca enzima să acționeze asupra VLDL, IDL sau chiar asupra chilomicronilor din intimă (chilomicronii ajung aici doar prin endoteliul lezat). Rezultatul este creșterea concentrației locale de acizi grași toxici pentru celulele endoteliale (se agravează lezarea endoteliului) și c.m.n. (37).

C. *ROLUL ANTIATEROGEN AL HDL**

Concentrația HDL plasmatice este invers proporțională cu frecvența cardiopatiei ischemice, de unde s-a emis ipoteza că hiper HDL are funcție de antirisc aterogen. Mecanismele acțiunii antiaterogene sînt probabil următoarele:

- HDL nu sînt prezente în leziunile aterosclerotice (62);
- HDLc care conțin apoE, reduc fixarea LDL pe c.m.n. Fenomenul se aplică prin competiția dintre cele două lipoproteine la nivelul receptorilor LDL. Receptorii LDL sînt specifici și recunosc apoproteinele B și E (receptori B, E) atît din LDL cît și HDLc. O moleculă de LDL se atașează de un singur receptor B, E în timp ce o moleculă de HDLc se fixează pe patru receptori B, E pe care astfel, îi blochează. Totodată afinitatea receptorilor B, E este mai mare pentru HDL comparativ cu LDL (82);
- HDL_c și HDL_3 participă la efluxul colesterolului din celule. La nivelul macrofagului fenomenele se petrec conform unei ipoteze recente (83): macrofagul încărcat cu colesterol secretă separat colesterol liber și un complex apoE/fosfolipide. Primul, se leagă de HDL_3 și sub influența LCAT formează esteri de colesterol (linoleat). Apoi se unește cu complexul apoE/fosfolipide generînd HDLc (HDL_E sau HDL_1). Această fracție a HDL este catabolizată în ficat rezultînd colesterol care este eliminat prin bilă. Comportîndu-se ca un acceptor de colesterol, HDL_3 întrerupe ciclul esterilor de colesterol (anexa V.) și în felul acesta reduce depozitele oleatu-

* Pentru facilitarea înțelegerii fenomenelor și a nomenclaturii se poate consulta Anexa IV și Anexa V.

lui de colesterol. Efluxul colesterolului din celule poate fi intensificat prin creşterea concentraţiei HDL sau prin stimularea funcţională a HDL (HDL „hiperfuncţionale"?) cu ajutorul LCAT sau a proteinei de transfer a esterilor de colesterol care este ataşată tot de HDL_3 (84) (Alexa V);

• HDL are rol antitrombogen prin stimularea sintezei prostaciclinei de către celulele endoteliale (62).

D. *ROLUL APOPROTEINELOR*

În anexa IV este redată lista apoproteinelor umane și principalele lor funcții. Începînd cu anul 1978 ele sînt implicate tot mai mult în aterogeneză, după unii independent de lipide, motiv pentru care ar avea chiar rol de FRA (86). Considerînd apoproteinele separat, relația cu aterogeneza este următoarea (62, 86):

• Deficitul în apo AI perturbă activitatea LCAT și scade HDL;

• Deficitul în apo C II reduce activitatea LPL și scade HDL;

• Hiperapo B facilitează penetrarea colesterolului în peretele arterial chiar în prezența concentrației plasmatice normale a LDL și colesterolului;

• Apo B și apo E joacă rol primordial în recunoașterea LDL, IDL și HDL_c de către receptorii B, E;

• Corelat cu funcția de receptor, unele fenotipuri ale izoapoproteinelor E (cu sau fără HLP) facilitează penetrația colesterolului în țesuturi, generînd xantomatoză și leziuni aterosclerotice;

• Apo E în cadrul HDL_c participă la efluxul colesterolului din celule, avînd rol antiaterogen.

*

* *

Totalitatea mecanismelor aterogene legate de creșterea aportului și a depozitelor lipidice intimale, alături de scăderea efluxului lor sînt înmănuncheate în „ipoteza lipidică" (48, 67). Avînd în vedere existența aterogenezei în prezența con-

centrației lipidice și lipoproteinice normale dar a modificării compoziției și structurii lor, se propune schimbarea nomenclaturii în „ipoteza lipoproteinică“ (62).

II. 3.5. ROLUL SECTORULUI COAGULARE—FIBRINOLIZĂ—TROMBOCIȚI—PROSTAGLANDINE

Principalele modificări ale sistemului CFTP sînt: hiperfuncția trombocitară (adezivitate, agregare), hipercoagulare, scăderea fibrinolizei, creșterea producției de tromboxan de către trombocite și scăderea sintezei de prostaciclină de către endoteliu. Între acestea există puternice interrelații avînd ca finalitate formarea microtrombilor. Declanșarea trombogenezei se produce în zonele unde apar leziuni endoteliale focale și unde se intensifică stresul hemodinamic, conform ipotezei „răspunsul la injurii“ (§ II. 3. 2) (Anexa VI). Microtrombusul poate regresa sau poate fi incorporat în intimă, ceea ce constituie punctul de plecare al progresării trombusului și a leziunilor. Sub influența FRA și a mecanismelor redate în tabelul II. 7 se dezvoltă treptat leziuni aterosclerotice com-

Tabel II.7.

Principalele mecanisme aterogene ale sistemului CFTP (89, 87, 102, 91, 90, 101)

I. *GENERALITĂȚI*

- Sistemul CFTP intervine în ATG pe multiple căi, atît în leziunile inițiale (timpurii) dar mai ales în cele avansate și în producerea complicațiilor care au corespondență clinică.
- Mecanismele ATG ale sistemului CFTP sînt corelate cu sectoarele endotelial, lipidic-lipoproteinic și conjunctival, fiind parțial sub influența FRA

II. *ROLUL FIBRINOGENULUI, FIBRINEI ȘI FIBRINOLIZEI*

- Fibrinogenul și derivații săi sînt componenți importanți ai leziunilor ATS (Tabel II.5 și II.6) avînd rol în special în progresia lor.
- FBG pătrunde în leziuni prin filtrare. La acest nivel, se complexează cu LDL, f XIII, fibronectina, devenind insensibil la acțiunea enzimelor proteolitice.
- Acțiunea ATG este exercitată prin: a) stimularea sintezei GAG (FBG), b) stimularea proliferării c.m.n. (fibrina), c) crește factorul XIII și fibronectina în leziunile ATS care la rîndul lor proliferează c.m.n.

- În DZ, fibrinogenul și fibrina se glicozilează și sub această formă nu pot fi degradate proteolitic.
- Activitatea fibrinolitică diminuează prin scăderea activatorilor și creșterea inhibitorilor.

III. *ROLUL TROMBOCIȚILOR ȘI FACTORILOR DE COAGULARE*

- T au rol esențial în ATG deși nu au fost evidențiați la nivelul plăcilor.
- T a d e r ă de endoteliul lezat (Anexa II și VI A) moment care corespunde cu s t i m u l a r e a lor. Aderența maximă este față de colagen și microfibrilele laminei elastice interne (mediată de factorul von Willebrand: fvW).
- T stimulat secretă factori trombocitari adenozină și TBX care favorizează a g r e g a r e a T, formarea trombinei care la rîndul său accentuează agregarea, prin activarea coagulării (factorii V și VIII) și conversia FBG în fibrină. Treptat trombusul crește în volum, se organizează, apoi obliterează lumenul, produce embolii sau se resoarbe. Consecințele clinice sînt redate în anexa VI.B.
- T stimulat participă la ATG prin secreția factorilor mitogeni și nonmitogeni.

  a) F a c t o r i i m i t o g e n i:
  — PDGF: stimulează migrarea și proliferarea c.m.n., stimulează captarea LDL de către c.m.n. și sinteza colesterolului la acest nivel independent de LDL extracelulare. În mod paradoxal, stimulează sinteza de PGI_2
  — PBP (platelet basic protein): crește sinteza ADN
  — CTAP — III — (connective tissue activating peptide III) sau LA—PF4 (low-affinity platelet factor 4): factor de creștere pentru fibroblaști, colagen, GAG.
  — 12 HETE (hidroxi-eicosatetraenoic acid), produs de metabolizare a acidului arahidonic pe calea lipoxigenazei (anexa VI.C), care stimulează c.m.n.
  b) F a c t o r i i n o n m i t o g e n i
  — Factorul plachetar 4: neutralizează heparina care are acțiuni antitrombogene.
  — β-tromboglobulina: facilitează penetrația LP și a altor proteine plasmatice în leziunile ATS.
  — Heparinitaza: degradează heparina și heparansulfatul care la nivelul endoteliului au acțiune anti ATG.
  — Alți factori secretați de T: factorul V, fibrinogenul, f.v.W., trombina. Ulterior aceștia se leagă de receptorii specifici de pe T potențînd trombogeneza.

IV. *ROLUL PROSTAGLANDINELOR (anexa VI.C.)*

- In anexa VI. C este redat metabolismul PG în T și în endoteliu
- TBX din T are acțiune pro ATG datorită hiperagregării T; totodată prin vasoconstricție facilitează ischemia și apariția manifestărilor clinice (anexa VI.B).
- PGI_2 endotelială are acțiune anti ATG prin efectul antiagregant și vasodilatator.

- În cursul agregării T se formează malonil-dialdehida care cu LDL formează m-LDL; acestea pătrund în macrofag unde prin complexare cu „FBG-fibrina" au acțiune pro ATG.

V. *INTERACȚIUNEA „CFTP" CU CELELALTE SECTOARE*

a) Sectorul endotelial
- Endoteliul normal are funcție antitrombotică prin:
  — Prostaciclină; antiagregantă
  — Trombomodulină: ce activează proteina C, aceasta avînd efecte anticoagulante și fibrinolitice
  — Cofactor antitrombinic III: inactivează trombina
  — Heparina care este prezentă la suprafața endoteliului avînd următoarele funcții antiaterogene (102): anticoagulantă, protectoare a endoteliului față de agenți nocivi, scade adezivitatea T, inhibă PDGF, scade insudația LP
  — Creșterea activatorilor plasminogenului și scăderea inhibitorilor fibrinolizei
- Endoteliul lezat are acțiune trombogenă, antifibrinolitică și procoagulantă, prin:
  — scade producția de PGI_2 la care contribuie și peroxizii lipidici crescuți din leziunile ATS.
  — stimularea producerii HTA datorită scăderii PGI_2 care este principalul vasodilatator
  — Scade producția de trombomodulină și cofactor antitrombinic III
  — Crește EDGF care stimulează proliferarea c.m.n.
  — Crește producția: fvW, fibronectină, trombospondină
  — Activează coagularea: sistemul intrinsec prin activarea factorului Hageman cu colagenul și sistemul extrinsec prin activarea f VII cu ajutorul lipoproteinelor

b) Sectorul conjunctival (SC)
- În condiții normale SC are acțiuni anti ATG prin: heparină, heparan — S, condroitin — 4 S și 6 S.
- În leziunile ATS, activitatea pro ATG corelată cu sistemul CFTP se realizează prin: colagen, GAG, c.m.n. macrofage

c) Sectorul lipidic-lipoproteinic (SLL)
- Interacțiunea SLL—CFTP operează în sens ATG prin modificarea proprietăților trombogenice ale T și factorilor de coagulare, modulează proprietățile antitrombotice ale endoteliului și potențează acțiunea pro ATG a sectorului conjunctival
- LDL au cea mai puternică influență asupra T deoarece printr-un receptor specific se leagă de acestea, după care transferă colesterol pe membrana lor. În continuare T devine foarte sensibil la acțiunea agregantă a epinefrinei, colagenului și ADP. Pe de altă parte transferul de colesterol activează fosfolipaza membranară și crește producția TBX. Așa se explică hiperagregarea T la bolnavii cu HLP tip II.
- LDL scad producția de PGI_2, indirect, prin faptul că sînt transportorii peroxizilor lipidici, aceștia fiind adevărații inhibitori ai PGI_2. În sens invers acționează HDL care cresc sinteza PGI_2.

Tabel II.7. (continuare)

• Lipidele alimentare bogate în acid arahidonic (dieta aterogenă saturată) acționează pro ATG prin: — creșterea producției de TBX — conversia în lipoperoxizi care scad sinteza PGI_2 • Lipidele alimentare bogate în acid eicosapentaenoic (uleiul de pește) sînt anti ATG prin: — competiție cu TBX la nivelul receptorilor T — transformarea într-un analog prostaciclinic numit PGI_3 care este vasodilatator și antiagregant • Acidul linoleic acționează tot în sens antiagregant.
VI. *SISTEMUL CFTP ȘI LEZIUNILE ATS (anexa VI.B.)*
a) Leziunile ATS inițiale apar în jurul orificiilor și a bifurcațiilor, datorită perturbării fluxului sanguin care în felul acesta facilitează adezivitatea T de endoteliul lezat. b) Leziunile ATS avansate sînt puternic influențate de sistemul CFTP care contribuie la creșterea plăcilor c) Leziunile ATS complicate sînt cel mai puternic determinate de CFTP. Trombusul parieto-luminal provoacă ischemia, care la rîndul ei induce manifestările clinice.
VII. *SISTEMUL CFTP ȘI FRA*
• FRA sînt corelați cu unele manifestări clinice ale ATS care, se crede că sînt produse prin perturbarea CFTP. Se cunosc următoarele date: • HL — HLP: secțiunea V.c. • Toți FRA care cresc concentrația epinefrinei favorizează hiperagregarea trombocitară (fumatul, stresul, HTA, alcoolul) • DZ produce modificări ATG prin: — Creșterea: f.v.W., TBX, tromboglobulinei, adezivității și agreabilității T, fV, VII, fibrinogenului, turnoverului FBG, FBG glicolizat, vîscozității sanguine, — Scăderea: PGI_2, antitrombinei, activatorilor plasminogenului și deci a fibrinolizei Se precizează că în DZ, creșterea producției de TBX este corelată direct cu hiperglicemia și HL—HLP iar scăderea sintezei de PGI_2 este secundară lezării endoteliale. • Estrogenii exogeni (anticoncepționale) — scad PGI_2

T = trombociți, TBX = Tromboxan, PGI_2 = Prostaciclina, fvW = factorul von Willebrand, FBG = Fibrinogen, PG = Prostaglandine f = factor

plicate în special prin stenoză (87—92). Remarcăm deci că sistemul CFTP participă atît la producerea leziunilor aterosclerotice inițiale (timpurii), cît și la cele avansate și complicate (87).

II. 3. 6. ALTE MECANISME ATEROGENE

În tabelul II. 8. prezentăm alte mecanisme care probabil intervin în aterogeneză. Ele nu au, cel puțin pînă în prezent, importanța demonstrată a celor descrise în capitolele anterioare. Nu este exclusă însă posibilitatea, ca în viitor ele să

Tabel II.8.

Alte ipoteze referitoare la mecanismele ATG

I. Ipoteza imunologică (95—97) (fig. II.4)

II. Ipoteza virotică (106)
- Rolul probabil al virusurilor herpetic și citomegalic care ar putea stimula acumularea lipidică în leziuni sau pot leza endoteliul (Tabel II.4)

III. Ipoteza homocisteinică (70)
- Creșterea homocisteinei în cazurile rare de homocisteinemie (deficit de cistationin — sintază) produce ATS precoce cu cardiopatie prematură.
- Mecanismul ATG este, în principal, prin leziunile endoteliale cauzate de homocisteină

IV. Ipoteza senescenței celulare (105)
- Aduce în discuție rolul senescenței celulelor endoteliale ca factor primordial în ATG.
- Acest mecanism ar fi operant în special în DZ.

V. Ipoteza hipoxică (4)
- Toți factorii care produc hipoxie parietală sau accentuează hipoxia relativă preexistentă acționează în sens ATG.
- În special, în acest mod, operează fumatul.

ofere descifrarea unor fenomene care să contribuie la o mai bună înțelegere a procesului aterogenetic. Atenția este reținută în special de agresiunea imunologică/inflamatorie (fig. II. 4.).

II. 3. 7. MECANISMUL DE ACȚIUNE AL FACTORILOR DE RISC ATEROGEN

Mecanismul de acțiune al unor FRA este redat în tabelul II. 9. Așa cum s-a menționat anterior (§ II. 1), unele mecanisme aterogene sînt comune mai multor factori. Aceștia, la rîndul lor, pot acționa simultan sau succesiv în diferite perioade de viață.

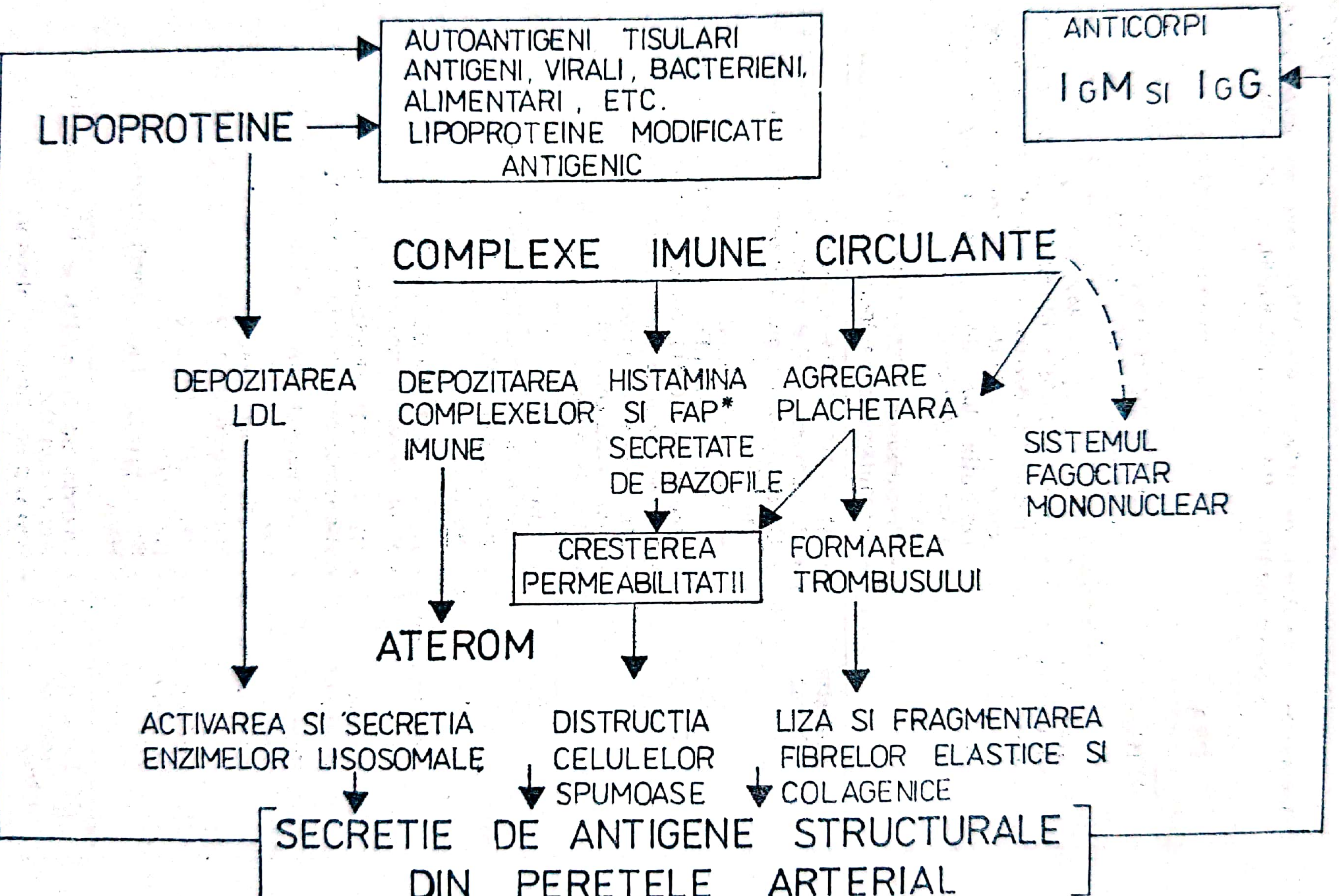


Fig. II.4. Mecanisme imunologice în patogeneza aterosclerozei (97)
(* Factorul de agregare plachetar)

Tabel II.9.

Principalele mecanisme de acţiune ale FRA care au importanţă în practica medicală (14, 20, 37, 62, 63, 64, 87, 105—109)

FRA	Mecanismul de acţiune
I. HL—HLP	• Text & II.3.4. şi tabel II.4 • Perturbarea CFTP: tabel II.7
II. Obezitatea; Comportamentul alimentar abuziv	• HL — HLP, HTA, DZ, HDL ↓ • Spectrul lipidic plasmatic normal nu exclude ATG deoarece numărul LP este foarte mare dar avînd un clearence crescut concentraţia lor, deşi normală, asigură penetraţia accentuată a LDL în peretele arterial • Perturbarea CFTP: Tabel II.7. • Mecanisme imunologice
III. **Diabetul zaharat**	• HL — HLP, HTA, obezitate • Perturbarea CFTP: tabel II.7 secţiunea VII • Hiperglicemia cronică, hiper şi hipoinsulinismul — lezare endotelială — glicozilarea LDL, HDL, fibrinogenului • Modificarea GAG, colagen, stimularea c.m.n. • Microangiopatia vasa vasorum • Mecanisme imunologice • Senescenţa celulară • Hipoxia tisulară
IV. Fumatul	• Tabel II.4; HDL ↓ • Creşte mobilizarea lipidelor, AGL ↑ • Perturbarea CFTP („via" catecolamine): tabel II.7.
V. Sedentarismul	• HL — HLP, obezitatea, HDL ↓, DZ, HTA • Scade rezerva cardiacă
VI. Excesul de alcool	• HL — HLP, obezitatea, hiperuricemia, • Hipercatecolaminemia şi perturbarea CFTP
VII. Hipertensiunea arterială	• Stres hemodinamic, leziuni endoteliale (tabel II.4) • Proliferarea c.m.n. • Hipercatecolaminemie → CFTP (tabel II.7)
VIII. Anticoncepţionalele	• HL — HLP, HDL ↓ • DZ, STG • Scade prostaciclina: trombogeneză • HTA
IX. Factorii psihosociali	• Favorizează HTA, HL — HLP, obezitatea • Agravează DZ • Asociaţi cu: fumatul, alcoolul

II. 3. 8. ISTORIA NATURALĂ A ATEROGENEZEI—ATEROSCLEROZEI

Pe baza studiilor asupra histogenezei leziunilor aterosclerotice și a mecanismului de acțiune al FRA, la care s-au adăugat faptele de observație morfopatologică și clinică, individuale și populaționale, transversale sau prospective s-a putut descifra istoria naturală a aterogenezei/aterosclerozei. Unele aspecte (debutul real; corelația între tipurile lezionale, ritmul progresiei sau al regresiei) nu sînt elucidate în întregime. La modul general, cronologia fenomenelor este următoarea (fig. II. 5). (4, 48, 50—56, 59, 98):

• În perioada prenatală este posibilă acțiunea unor FRA (hiperinsulinismul, carența în vitamină B6, genele mutante hiperlipoproteinemiante sau cu alt efect);

• Imediat postnatal și în primii ani de viață se manifestă hipercolesterolemia familială și se stabilește un „set—point" înalt al echilibrului energetic. Aceasta înseamnă perturbarea comportamentului alimentar care devine abuziv, instalarea HLP, obezității:

• În decada a doua de viață debutează doi FRA importanți: fumatul și mai rar HTA. Se adaugă și DZ tip 1 care însă nu prezintă importanța populațională nici la vîrsta adultă. Semnificativă este însă instalarea treptată a sedentarismului. Din punct de vedere lezional, se remarcă spre sfîrșitul decadei, creșterea bruscă a frecvenței plăcilor fibroase a căror relație cu striurile lipidice este controversată (tabel II. 3). Se pare totuși că unele striuri, prin acumulări lipidice, devin plăci. Tot acum, la fenotipii homozigoți ai HLP tip II A care, de fapt, sînt foarte rari (1/1 milion) apar fenomenele de cardiopatie ischemică și chiar deces, ca urmare a leziunilor aterosclerotice avansate și complicate;

• În decada a 3-a de viață „se prelungesc" majoritatea FRA prezenți în decada a 2-a, fenomen numit „tracking". Deoarece este vorba de factori, noi l-am denumit „tracking factorial". Importantă este însă instalarea întregului complex factorial aterogen redat în § III și care se desăvîrșește în decada a 4-a. Din punct de vedere lezional, în jurul vîrstei de 40 ani, pot să fie prezente toate tipurile de leziuni avansate și complicate. De regulă, dintre organopatiile aterosclerotice, prima care se manifestă este cardiopatia, urmată de arteriopatia obliterantă a membrelor, boala cerebrovasculară și mai tîrziu anevrismul aortic. Asimetria și asincronismul acțiunii

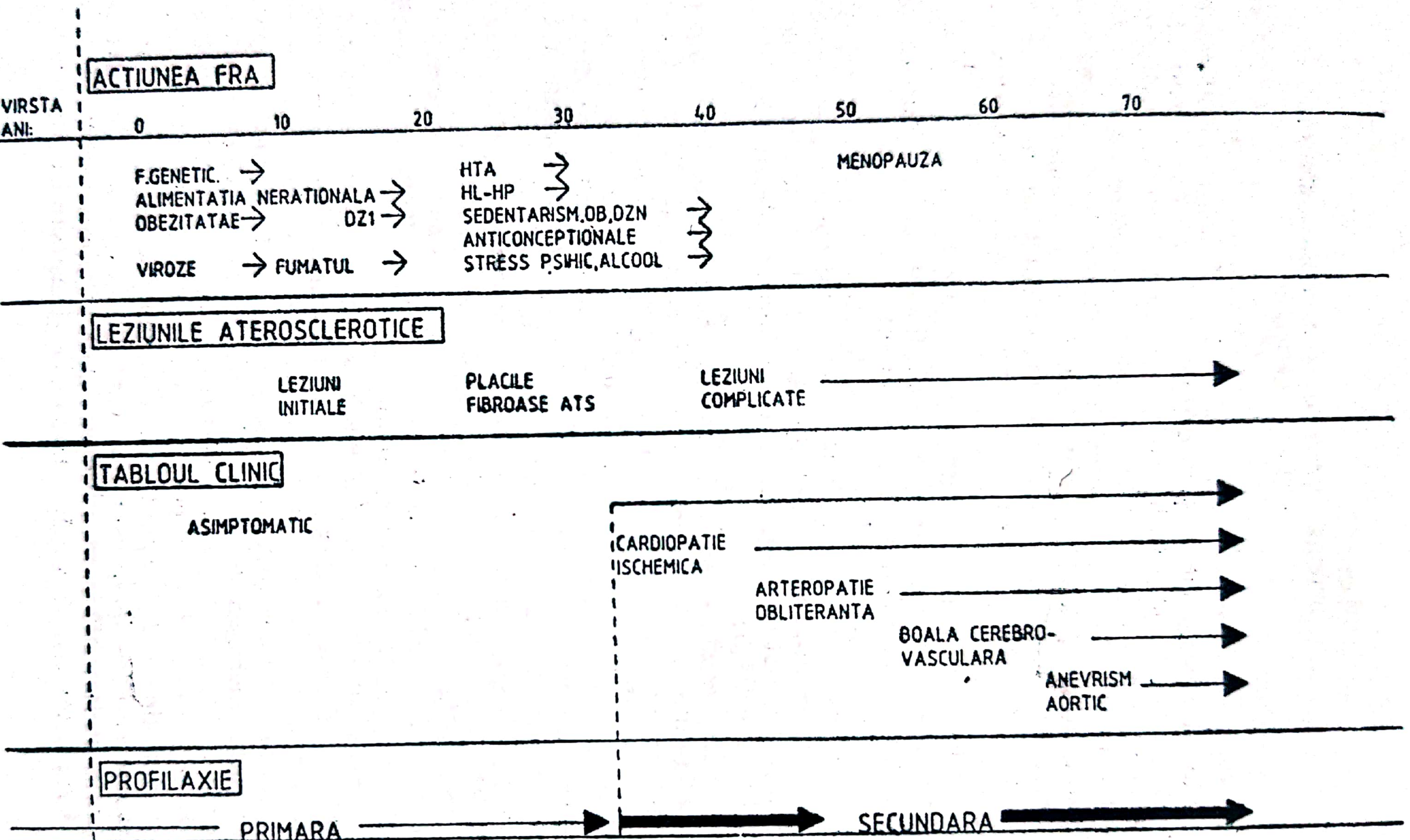


Fig. II.5. Istoria naturală a aterogenezei—aterosclerozei

FRA precum și relația lor cu manifestarea clinică a organopatiilor aterosclerotice a fost discutată în § II. 3. 1.

Regresiunea spontană a aterosclerozei este excepțională. Ea a fost remarcată după cele două războaie mondiale cît și la neoplazici. Existența fenomenului la om, ca o consecință a ameliorării FRA, deci a aterogenezei este o realitate (99). Evidența sa se bazează pe metode destul de controversate care necesită în viitor o argumentație faptică directă. Mecanismele regresiei lezionale sînt doar ipotetice.

Aterogeneza este un proces care începe în copilărie, se accentuează și devine manifest, prin organopatiile aterosclerotice, în perioada adultă. Corolarul profilactic se impune: măsurile preventive trebuiesc aplicate din decada a II-a de viață, iar unele chiar mai repede. Profilaxia la adult ar reprezenta deci prelungirea profilaxiei aplicată la copil, ceea ce noi am denumit „tracking profilactic".

BIBLIOGRAFIE

1. RHODIN, J. A. G., *Handbook of Physiology*, section 2: *The Cardiovascular System*, vol. II, American Physiological Society, Bethesda, 1980, 1—31.
2. BIERMAN, E. L., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, editori PEDERSDORF, R. G. și colab., ediția X, Editura Mc GRAW—HILL Book Co, New-York, 1983, 1465—1475.
3. ROSS, R., GLOMSET, J. A., New Engl. J. Med., 1976, 295, 369—377, 420—425.
4. VELICAN, C., VELICAN, DOINA., *Etiopatogenia aterosclerozei*, Editura Medicală, București, 1981.
5. SCHWARTZ, C. J. și colab., *Atherosclerosis Reviews*, sub redacția R. PAOLETTI., A. M. GOTTO jr., vol. 3, Raven Press, New York, 1978, 109—125.
6. SIMIONESCU, N., SIMIONESCU, MAIA., *Histology*, sub redacția L. WEISS., ediția a V-a. Editura ELSEVIER Biomedical, New York, 1983, 371—434.
7. SIMIONESCU, MAIA, SIMIONESCU, N., PALADE G. E., J. Cell Biology, a / 1975, 67, 863—885.
8. SIMIONESCU, MAIA și colab., în *ibidem* 7, 1976, 68, 705—23.
9. SLOANE, B. F., în *ibidem* 1, 121—132.
10. FOWLER, S., WOLINSKY, A., în *ibidem* 1, 133—160.
11. BARGER, A. C. și colab., New Engl. J. Med., 1984, 310, 3, 175—177.

12. BALTĂ, N., CĂPÂLNĂ, S., ORHA, J., *Dinamica proceselor metabolice în ateroscleroză*, Editura Academiei RSR, Bucureşti, 1977.
13. CLAIR, R. W. ST., în *ibidem* 5, vol. 1, 1976, 61—117.
14. ROSS, R., Arteriosclerosis, 1981, 1, 293—311.
15. HAMMERSEN, F. şi colab., Prog. appl. Microcirc. 1983, 1, 1—16.
16. HARSHORNE, D. J., GORECKA, A., în *ibidem* 1, 93—120.
17. KRAMER, G. L., HARDMAN, J. G., în *ibidem* 1, 179—199.
18. CAMEJO, G., Advances în Lipid Research, 1982, 19, 1—53.
19. CÂRSTEANU, MIOARA, VLĂDESCU, C., *Colagenul: biochimie şi fiziologie*, Editura Academiei RSR, Bucureşti, 1982.
20. WISSLER, R. W. şi colab., Progr. Cardiovasc. Disease, 1976, 18, 5, 341—369.
21. MUTHIAH, P. L., Artery, 1978, 4, 2, 183—202.
22. VELICAN, C., VELICAN, D., *Organizarea macromoleculară a ţesutului conjunctiv*, Editura Academiei RSR, Bucureşti, 1970.
23. ALBERTI, K. G. M. M., PRESS, C. M., *Complications of Diabetes*, sub redacţia H. KEEN şi J. JARRETT., ediţia a II-a, Editura Edward Arnold, London, 1982, 231—271.
24. HASHIMOTO, S., DAYTON, S., în *ibidem* 1, 161—177.
25. KINNUNEN, P. K. J. şi colab., *Lipoproteins and Coronary Atherosclerosis*, sub redacţia G. NOSEDA şi colab., Editura ELSEVIER BIOMEDICAL PRESS, Amsterdam, 1982, 157—165.
26. FIELDING, CH. J., FIELING, PH. E., Medical Clinics of North America, 1982, 66, 2, 363—373.
27. KINNUNEN, P. K. J. şi colab., în *ibidem* 5, vol. 11, 1983, 65—107.
28. WEBER, G., *Factors în Formation and Regression of the Atherosclerotic Plaque*, sub redacţia G. R. V. BORN., A. L. CATAPANO., R. PAOLETTI, Plenum Press, New York, 1982, 1—21.
29. SMITH, E. B., în *ibidem*, 28, 21—35.
30. SMITH, E. B., *Atherosclerosis* V, sub redacţia A. M. GOTTO jr., L. C. SMITH., B. ALLEN., Springer-Verlag, New York, 1980, 121—126.
31. SMITH, E. B., în *ibidem* 30, 525—529.
32. HOFF, H. F., HEIDEMAN, C. L., *ibidem* 30, 533—36.
33. KRITCHEVSKY, D., în *ibidem* 28, 35—45.
34. CATAPANO, A. L. şi colab., în *ibidem* 28, 155—161.
35. SMALL, D. M., în *ibidem* 30, 520—524.
36. GOLDSTEIN, J. L., BROWN, M. S., Med. Clin. North America, 1982, 66, 335—62.
37. BROWN, M. S., GOLDSTEIN, J. L., Ann. Review Biochem., 1983, 52, 223—61.
38. GOLDSTEIN, J. L., E. KITA, T., BROWN, M. S., New. Engl. J. Med., 1983, 309, 288—296.

39. PACKARD, CH. J., SHEPHERD, J., in *ibidem* 5, vol. 11, 1983, 29—65.
40. KLIMOV, A. N., NAGORNEV, V. A., în *ibidem* 5, vol., 1983, 107—157.
41. HINSBERGH, V. W. M. şi colab., *The Endothelial Cell a Pluripotent Control Cell of the Vessel Wall*, Editura Karger, Basel, 1983, 99—112.
42. DENNING, G. M. şi colab., J. Lipid Res., 1983, 24, 993—1001.
43. CUCUIANU, M., *Biochemia clinică a hemostazei*, Editura Dacia, Cluj Napoca, 1983, 16—23.
44. JAFFE, E. A., *Hematology*, sub redacţia W. J. Williams., E. BEUTLER., A. J. ERSLEV, McGraw, Hill-Book Co., New York, 1983, 1277—1287.
45. FRY, D. L., *Cerebrovascular Diseases*, editor P. SCHEINBERG., Editura RAVEN PRESS, New York, 1976, 77—94.
46. WHO, *Classification of Atherosclerotic Lesions*, WHO Technical Report Series, 1958, 3, 143.
47. HAUST, DARIA, M., MORE, R. H., *The Pathogenesis of Atherosclerosis*, editori R. W. WISSLER şi colab., The Williams Wilkins Co., Baltimore, 1972, 1—20.
48. Mc GILL, H. C. jr., *ibidem* 5, vol. 2, 1977, 27—67.
49. DEBAKEY, M. E., în *ibidem* 5, 1—57.
50. VELICAN, C., VELICAN, DOINA., Atherosclerosis, 1980, 37, 33—46.
51. VELICAN, C., VELICAN, DOINA., Atherosclerosis, 1981, 38, 39—50.
52. VELICAN, C., VELICAN, DOINA., Atherosclerosis, 1981, 39, 479—96.
53. VELICAN, C., VELICAN, DOINA., Atherosclerosis, 1981, 39, 497—510.
54. VELICAN, C., VELICAN, DOINA., Atherosclerosis, 1982, 43, 59—69.
55. VELICAN, C., VELICAN DOINA., Atherosclerosis, 1983, 47, 131—144.
56. VELICAN, C., VELICAN, DOINA., Atherosclerosis, 1983, 47, 215—229.
57. MINCU, I., HÂNCU, N., Acta Diabetologica Romana, 1976, 2, 5—6, 1—20.
58. MINCU, I., HÂNCU, N., *Bolile metabolice în practica medicală*, volumul II, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1981, 75—83.
59. Working Group on Arteriosclerosis of the NHLBI., vol. 2., U.S. Dept. of Health Service, NIH, NIH Pb. Nr. 81—2035, Bethesda, M. D., September 1981.
60. COMMONER, B., *Cercul care se închide*, Editura Politică, Bucureşti, 1980, 36—42.
61. MINCU, I., HÂNCU, N., *Lipidiologie clinică*, vol. I, *Dislipidemiile*, Editura Medicală, Bucureşti, 1976.

62. DAVIGNON, J., DUFOUR, R., CANTIN, M., *Hypertension*, sub redacţia GENEST, J. şi colab., ediţia a II-a, Mc GRAW—HILL. Book Company, 1983, 810—852.
63. WISSLER, R. W., *Heart Disease*, editor BRAUNWALD, H., ediţia a II-a, editura W. B. SAUNDERS. Co., Philadelphia, 1984. 1183—1204.
64. BJÖRKERUD, S. U., Pathobiology Annual, 1979, 9, 277—301.
65. SHIMAMOTO, T., în *ibidem* 5, vol. 2, 1977, 233—251.
66. JACKSON, R. L., GOTTO, A. M. Jr., *ibidem* 5, vol. 1, 1976, 1—22.
67. ASSMANN, G, *Lipid Metabolism and Atherosclerosis*, Schattauer-Verlag GmbH., Stuttgart, 1982.
68. PIETILÄ, K., NIKKARI, T., Medical Biology, 1983, 61, 31—44.
69. BENDITT, E. P., în *ibidem* 5, vol. 3, 1978, 77—87.
70. Mc CULLY, K. S., în *ibidem* 5, vol. 11, 1983, 157—246.
71. THOMAS, W. A., KIM, D. N., Lab. Investig., 1983, 48, 3, 245—255.
72. JACOTOT, B., Path. Biol., 1983, 31, 7, 607—612.
73. ZILVERSMIT, D. B., Circulation Res., 1973, 33, 6, 633, 638.
74. ZILVERSMIT, D. B., Circulation, 1979, 60, 473—485.
75. WOLINSKY, H., FOWLER, S., New Engl. J. Med., 1978, 299, 1173—78.
76. KENNEDY, L., BAYNES, J. W., Diabetologia, 1984, 26, 93—98.
77 LORENTI, M. şi colab., Diabetologia, 1984, 26, 218—222.
78. PITAS, R. E., şi colab., Arteriosclerosis, 1983, 3, 1, 2—11.
79. DE GENES, J. L. şi colab., Diabete & Metab., 1981, 7, 161—168.
80. HALPERN, M. J., *Latent Dislipoproteinemias and Atherosclerosis*, sub redacţia J. L. şi GENNES şi colab., RAVEN PRESS, New York, 1984, 41—43.
81. GIANTURCO, S. H. şi colab., J. Clin. Investig., 1982, 70, 168—178.
82. MAHLEY, R. W., Medical Clinics North America, 1982, 66, 2, 375—402.
83. BASU, S. K. şi colab., J. Biol. Chem., 1982, 257, 9788—95.
84. GROENER, J. E. M. şi colab., Atherosclerosis, 1984, 50, 261—271.
85. CHAIT, A. şi colab., J. Clin. Investig., 1982, 69, 490—93.
86. HEISS, G., TYROLER, H. A., *Proceedings of the Workshop on Apolipoprotein Quantifieation*, sub redacţia K. LIPPEL., NLH Pb. Nr. 83—1266, 1983, 7—25.
87. MUSTARD, J. F. şi colab., *Atherosclerosis: Mechanism and Approaches to Therapy*, sub redacţia N. E. MILLER., Raven Press, New York, 1983, 29—43.
88. MAJERUS, PH. W., J. Clin. Investig., 1983, 73, 5, 1521—25.
89. NEIWIAROWSKI, S., RAO, A. K., *Progress în Cardiovascular Dieseases*, 1983, 26, 3, 197—222.

90. MONCADA, S., Arterosclerosis, 1982, 2, 193—207.
91. PACKHMAN, M. A., MUSTARD, J. F., *Blood Platelet Function and Function and Medicinal Chemistry*, sub redacţia A. LASSLO., Elsevier Science Pb. Co., New York, 1984, 61—128.
92. BROWNLEE, M. şi colab., Diabetes, 1983, 32, 1, 680—684.
93. MINICK, C. R., în *ibidem* 30, 330—334.
94. KLIMOV, A. N. şi colab., în *ibidem* 30, 348—351.
95. VLAICU, R. şi colab., *Atherosclerosis* (in press, 1985).
96. BEAUMONT, J. L., BAUMONT, V., în *ibidem* 5, vol. 3, 1978, 133—46.
97. GERÖ, S. şi colab., *Arteriosclerotic Brain Disease*, sub redacţia G. CREPALDI şi colab., Raven Press, New York, 1983, 165—173.
98. STRONG, W. B., *Prevention of Coronary Heart Disease*, sub redacţia N. M. Kaplan; J. STAMLER, W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1983, 20—32.
99. MALLINOW, M. R., BIATON, V., Arteriosclerosis, 1984, 4, 292—95.
100. GOTO, Y., *Lipid Peroxides in Biology and Medicine*, Academic Press, London, 1982, 295—303.
101. MUSTARD, J. F., PACHAM, M. A., New Engl. J. Med., 1984, 311, 10, 665—67.
102. ENGELBERG, H., Pharmacol Rev., 1984, 36, 2, 91—110.
103. CĂLUŞER, I., Aterogeneza, Editura Dacia, Cluj-Napoca (în curs de apariţie).
104. CĂLUŞER, I., în *Morfopatologie clinică*, vol. II., sub redacţia I. CĂLUŞER., P. FLORESCU, M. MORAR, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1983, 164—169.
105. JOHANSON, B., Med. Hyp., 1984, 14, 115—124.
106. McGILL, H. C., Aterosclerosis, 1984, 4, 443—451.
107. SCHRIEWER, H. şi colab., J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 1984, 22, 591—596.
108. TARAZI, R. C., New Engl. J. Med., 1985, 312, 5, 308—309.
109. YAGI, K., Bio Essays, 1985, 1, 2, 58—61.

III. FACTORI DE RISC ATEROGEN ÎN PRACTICA MEDICALĂ

III. 1. INTRODUCERE

Deși FRA sînt prezenți doar la 50—70% din bolnavii cu organopatii aterosclerotice, e v a l u a r e a lor este singura metodă practică de e s t i m a r e a a t e r o g e n e z e i, iar a m e l i o r a r e a sau e r a d i c a r e a, singura modalitate de c o n t r o l a a t e r o g e n e z e i și, deci, de p r o f i l a x i e a a t e r o s c l e r o z e i.

Din multitudinea FRA descriși în anexa III și tabelul II. 9, numai o parte sînt constituiți sub forma unor condiții recunoscute de medicul practician.

Așa cum s-a afirmat deja, abordarea ideală a aterosclerozei se face prin combinarea atitudinii „academice“ cu cea „pragmatică“.

• În fața unui subiect sau bolnav, medicul va adopta atitudinea „academică“, adică explorarea de finețe a FRA pînă la limita posibilităților de care dispune, urmată de aplicarea măsurilor profilactice individuale și terapeutice;

• În fața grupului populațional teritorial, atitudinea va fi pragmatică, respectiv FRA vor fi investigați în cadrul acțiunilor epidemiologice permanente, ca parte integrantă a profilaxiei primare populaționale, preconizată de forurile de decizie.

III. 2. HIPERLIPOPROTEINEMIILE — DISLIPOPROTEINEMIILE

III. 2. 1. GENERALITĂŢI

Aşa cum s-a redat în II. 3. 4 şi tabelul II. 9., lipidele/lipoproteinele plasmatice sînt aterogene nu numai în cazul creşterii concentraţiei lor (HLP) ci şi în eventualitatea prezenţei unor modificări cantitative latente (hiperlipidemiile latente) sau a modificărilor lor calitative (dislipoproteinemiile) (Tabel III. 2. 1. A).

• *Hiperlipidemiile — hiperlipoproteinemiile.*

Hiperlipidemiile (HL) se definesc prin creşterea lipidelor plasmatice: hipercolesterolemie şi/sau hipertrigliceridemie. Hiperlipoproteinemiile (HLP) definesc creşterea concentraţiei plasmatice a lipoproteinelor — forma de transport a lipidelor în sînge. HLP se diferenţiază, conform recomandărilor OMS, bazate pe clasificarea iniţială a lui Fredrikson, în următoarele tipuri: tipul I (chilomicronemie bazală), tipul II A (hiper LDL), tipul II B (hiper LDL + hiper VLDL), tipul III (hiper IDL), tipul IV (hiper VLDL), tipul V (chilomicronemie bazală + hiper VLDL). Pentru hiper HDL s-a propus ulterior etichetarea ca tip VI (1—4). Aceste tipuri nu reprezintă o boală, ci doar notarea prescurtată a modificărilor lipoproteinice plasmatice.

În scopuri practice, HLP se clasifică — conform unei sistematizări recente (27) — în hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemii clinice.

Hipercolesterolemia (HCol) clinică se defineşte prin concentraţia colesterolului sau mai precis a LDL în plasmă peste nivelul a 95 percentile (anexa VII).

Hipertrigliceridemia (HTG) clinică se defineşte prin creşterea concentraţiei plasmatice a trigliceridelor peste nivelul a 95 percentile (anexa VII) (27).

Atît HCol cît şi HTG sînt formate din entităţi etiopatogenetice distincte cu forme corespunzătoare de HLP, redate în tabelul III. 2. 1. A. Acelaşi tip de HLP poate fi prezent în mai multe forme etiopatogenetice de boală.

• *Hiperlipidemiile latente* reprezintă un concept nou care defineşte creşterea concentraţiei trigliceridelor plasmatice la 8 h postprandial şi normalizarea lor după 12 h (condiţii bazale). Aceste valori crescute la 8 h, dacă se exclude chilo-

Tabel III.2.1.A

Clasificarea hiperlipidemiilor — hiperlipoproteinemiilor (27)

I. *HIPERCOLESTEROLEMII CLINICE*

1. Alimentare, inclusiv obezitatea: HLP tip II A, II B.
2. Primare (Genetice):
   A. Hipercolesterolemia poligenică: HLP tip II A
   B. Hipercolesterolemia familială (monogenică): HLP tip II A
   C. Hipercolesterolemia familială combinată: HLP tip IIA, IIB
3. Secundare* (Asociate secundar)**: HLP tip II A
   • Hipotiroidism • Sindrom nefrotic • Steroidogene
   • Anorexia nervoasă • Porfiria acută intermitentă
   • Disproteinemii • Colestază • Tratament cu tiazidice

II. *HIPERTRIGLICERIDEMII CLINICE*

1. Alimentare, inclusiv obezitatea: HLP tip IV, II B
2. Primare (Genetice):
   A. HTG cu HLP tip IV
      a. Hiperlipidemia familială combinată: HLP tip IV, II A, II B
      b. HTG familială endogenă
   B. HTG cu HLP tip V moderat
   C. Chilomicronemia severă
      a. HLP tip I: deficit familial de LPL
      deficit familial de apo C II
      b. HLP tip V severă
   D. Disbetalipoproteinemia familială cu HLP tip III
3. Secundare* (Asociate secundar)**
   A. Diabet zaharat tip 2± obezitate: HLP tip IV, V, I, II B
   B. Sindrom nefrotic: HLP tip IV, II B
   C. Utilizarea anticoncepţionalelor: HLP tip IV, II B
   D. Tratament cu tiazidice: HLP tip IV
   E. Tratament cu beta blocante: HLP tip IV

* Sint redate formele mai frecvente
** Marea majoritate a HL—HLP secundare rezultă din asocierea dintre o boală primară (ex. diabetul zaharat) şi o formă primară de HL—HLP (ex. HTG cu HLP tip IV). Diferenţierea lor este adesea imposibilă. Din acest motiv, termenul de „secundare" nu este întrutotul corect, ceea ce ne-a determinat să-l propunem pe cel de „asociate secundar"

micronemia, relevă fie o hipertrigliceridemie primară endogenă latentă (tip IV), fie o hiperlipidemie familială combinată, latentă (tip II B). În primul caz, colesterolemia este normală atît la 8 h cît şi la 12 h, iar în cel de al doilea caz, la ambele determinări se relevă hipercolesterolemie (14, 176).

• *Dislipoproteinemiile (DLP)* etichetează anomaliile primare ale apoproteinelor care produc modificări lipoproteinice cali-

Tabel III.2.1.B.

Factorii de risc în HL—HLP

1. Alimentație hiperlipidică, hipercolesterolică hipercalorică — obezitatea
2. Factorul genetic
3. Sedentarismul
4. Consumul crescut de alcool (pentru hiper TG)
5. Condițiile asociate (tabel III.2.1.A)
6. Sumarea factorilor 1, 2, 3 (4)

Tabel III.2.1.C.

Principalii factori care modifică concentrația col HDL plasmatice (27)

Scăderea col HDL	Creșterea col HDL
• Factori genetici necunoscuți • Obezitatea • Fumatul • Sedentarismul • Hipertrigliceridemiile • Medicația progestațională, anabolizantele, tiazidicele, beta blocantele • Dieta hipolipidică • Alimentația bogată în acizi grași polinesaturați[1]	• Scăderea ponderală și menținerea ei • Factori genetici (foarte rar) • Exercițiu fizic aerob, frecvent și intens • Abandonarea fumatului • Consum moderat de alcool (aprox. 30 ml etanol/zi)[2] • Estrogenii[3]

1 Nu se poate aprecia relația dintre hipo HDL produsă de acizi grași polinesaturați și aterogeneză

2 Nu poate fi recomandat

3 La femeile în climax, nu s-au dovedit a avea efect de ameliorare a riscului aterogen

tative sau cantitative (7). Unele evoluează cu hiperlipidemie, iar altele cu spectru lipidic plasmatic normal (dislipoproteinemii latente) (177). În grupul DLP au fost incluse și *hipo HDL-miile (hipoalfalipoproteinemiile)*, care reprezintă reducerea concentrației plasmatice a col HDL sub valorile din anexa VII.

III. 2. 2. SEMNIFICAŢIA RISCULUI ATEROGEN

Frecvența HLP în populația neselecționată este mare. La noi în țară, atinge valoarea globală de 16% (2). Cele mai frecvente sînt hipercolesterolemiile alimentare poligenice (HLP tip II A) și hiperlipidemia familială, cu tipuri lipoproteinice multiple (tip II B, II A, IV). Mai rar apar HLP familiale tip III, IV și V. Hipercolesterolemia familială tip II A — fenotipul homozigot (1/1 milion) și HLP familială tip I sînt rarități. Conform nomenclaturii OMS, HLP tip II A, II B și IV, care sînt cele mai frecvente, reprezintă 98% din totalul HLP.

Frecvența reală a hiperlipidemiilor latente și a dislipoproteinemiilor nu se cunoaște, avînd în vedere faptul că sînt încă pe cale de conturare nozologică. Excepție face hipo HDL care, la bărbați este de 20,2%, iar la femei 27,5% (10).

A. *HIPERLIPOPROTEINEMIILE*

Hipercolesterolemiile

Relația dintre HCol și ATG este foarte bine documentată, în special pe baza datelor cercetărilor epidemiologice (15—17, 27, 170—172). În cele mai multe studii, o singură determinare a colesterolemiei și LDL este corelată pozitiv cu creșterea riscului pentru infarctul miocardic și decesul prin cardiopatie ischemică, mai ales la bărbații tineri sau maturi sub 50 ani (27).

Prin coronaroangiografie s-a stabilit o relație directă între col LDL și gradul ATS. În tabelul III. 2. 4. este redată intensitatea aterogenezei în diferite forme etiopatogenetice de HLP. Efectul aterogen cel mai precoce și intens cunoscut în patologia umană este oferit de fenotipii homozigoți din hipercolesterolemia familială (HLP tip II A). La aceștia, decesul prin cardiopatie ischemică se produce în deceniul 2 sau 3 de viață (8, 9).

La heterozigoți, unde valorile colesterolemiei sînt cu 50% mai mici decît la homozigoți, patologia cardiovasculară aterosclerotică apare cu 20 ani mai tîrziu (7, 8). Se consideră că toate cauzele genetice sau cîștigate care cresc concentrația colesterolemiei și a LDL favorizează ATG.

Studiile epidemiologice interpopulaționale au permis stabilirea relației cantitative între colesterolemie și aterogeneză

(cardiopatie ischemică) (27). Se consideră că această relație este curbilinie, rezultînd că aterogeneza este intens accelerată de creșterea colesterolemiei. Riscul de apariție a cardiopatiei ischemice se dublează la populațiile unde valorile colesterolemiei se dublează (27). Scăderea colesterolemiei cu 35%, la bolnavii cu HLP tip II A, prin dietă și colestiramină, se însoțește de reducerea cu 49% a riscului de apariție a cardiopatiei ischemice (171). Această ultimă concluzie, rezultată din datele studiului LRC, comunicate la începutul anului 1984, este de o mare importanță, deoarece confirmă, și din punct de vedere terapeutic, binecunoscuta „ipoteză lipidică".

Cea mai mare proporție de organopatii aterosclerotice (în special cardiopatia ischemică) este constantă la valori moderat crescute ale colesterolemiei și LDL. Creșterile lor excesive, care sînt destul de rare, contribuie în mai mică măsură, din punct de vedere cantitativ, la frecvența epidemică a ATS (170).

În baza datelor de epidemiologie interpopulațională s-au propus valorile colesterolemiei la care riscul ATG este cel mai redus (detalii în § III. 2. 3. A și § III. 6. 2. A). Acestea sînt situate între 130—190 mg/dl. Datele LRC (13) arată că doar 50—60% din adulții americani (bărbați) sînt în această zonă de protecție. Restul au colesterolemia în zona aterogenă (27). Precizăm că aceste constatări sînt valabile în special la nivel populațional. La nivel individual, riscul ATG este determinat de multipli factori lipidici (HDL) sau nelipidici (HTA, DZ, fumat etc.), care operează independent de colesterolemie (27).

Hipertrigliceridemiile (HTG)

Relația dintre HTG și ATG (cardiopatia ischemică) este controversată. Pe baza unor rapoarte recente și foarte autorizate, deoarece sintetizează cercetări epidemiologice interpopulaționale, se stabilește următoarea conduită (18, 25, 27):

- HTG este factor de risc aterogen (în special pentru cardiopatia ischemică) dar nu indepedent de colesterolemie. Un singur studiu prospectiv efectuat la Stockholm (CARLSON, cit. 18) ajunge la concluzia că HTG este factor predictiv independent pentru cardiopatia ischemică;
- Riscul aterogen al HTG este diferențiat în funcție de forma etiopatogenetică a HLP (tabel III. 2. 4. A). În cazul HTG primare cu HLP tip IV sau tip V, atestarea aterogeni-

tății se face pe baza criteriilor redate în tabelul III. 2. 4. B. Aterogenitatea cea mai mare este întîlnită în hiperlipidemia familială combinată (cu tipuri lipoproteinice multiple: II B, II A, IV); aproximativ 10% dintre bolnavii cu cardiopatie ischemică au această formă de HLP. Aterogenitatea crescută la acești bolnavi se explică în special prin concentrația crescută de apo B, polidispersia LDL, apariția de VLDL mici și a modificărilor metabolismului HDL (6—11, 27). Creșterea aterogenității se remarcă și la o variantă a HTG primară endogenă în care există o hiperproducție de apo B și TG, dar la rudeniile de gr. I. nu se depistează hipercolesterolemia și hiper LDL. În această variantă de HTG, asemănătoare cu HL combinată familială (diferențierea se face prin screeningul familial), creșterea apo B îi conferă aterogenitatea. Clinic, caracterul aterogen se stabilește prin criteriile din tabelul III. 2. 4. B. O altă variantă de ATG primară endogenă, în care există doar hiperproducție de TG—VLDL (fără hiperapo B, hipercol sau LDL), se consideră a fi lipsită de risc aterogen (criteriile din tabelul III. 2. 4. B).

În HLP familială tip III (variantă a disbetalipoproteinemie): există o intensă aterogenitate, datorată creșterii IDL („donator" de colesterol endogen) și a „restului CHILO" („donator" de colesterol exogen) (37). Pînă în prezent nu s-a putut dovedi creșterea riscului aterogen la bolnavii cu disbetalipoproteinemie dar cu lipidele plasmatice normale (6, 27).

În HTG de tip HLP V, există un risc aterogen crescut dacă sînt prezente criteriile din tabelul III. 2. 4. B. În eventualitatea sindromului chilomicronemiei (HLP tip I sau HLP tip V formă severă) există în primul rînd riscul major pentru pancreatită. În virtutea acestuia se va interveni terapeutic, ceea ce va influența și eventualul risc aterogen al acestor HTG severe, dar care pînă în prezent nu a fost dovedit (6, 25, 27).

Hipertrigliceridemiile secundare pot fi aterogene în eventualitatea în care sînt prezente criteriile din tabelul III. 2. 4. B.

• Subiecții care au trigliceridemia la limita superioară a normalului (anexa VII) sau au HTG moderată (250—500 mg/dl) se însoțesc de alte modificări lipoproteinice aterogene: hiper LDL și hipo HDL (27). Acestea pot fi cauzate de alimentația hiperlipidică, hipercalorică sau de obezitate. Deci, chiar dacă HTG moderată „per se" nu este aterogenă, ea este mar-

ker pentru alți factori de risc aterogen (27). Din acest motiv, pînă în prezent nu s-au stabilit valorile trigliceridemiei ideale și realizabile ca în cazul colesterolemiei.

Alte aspecte ale relației HLP—ATS

Caracterul de FRA al HLP este diferențiat în funcție de teritoriul vascular. El este intens fiabil în cazul ATS coronariene (cardiopatia ischemică), unde valoare predictivă au hipercolesterolemiile și HTG însoțite de HLP tip II A, II B, III și IV, adică 99% din totalul HLP (10, 11, 16, 23). Arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare este mai frecventă în HLP familială tip III (6). Mecanismul acestei localizări preferențiale nu se cunoaște.

Alți parametri importanți în evaluarea riscului aterogen al HL—HLP sînt:

• HLP prin Lp (a);

• Modificarea „raportului colesterolului" („indicele de aterogenitate") care se exprimă în mai multe moduri: colesterol total/col HDL ⩾ 5 (normal: 3—3,5); col LDL/col HDL ⩾ 4 (normal 2,5—3), col HDL/colesterol total ⩽ 0,12 (normal 0,13—0,33), (10, 164). „Raportul colesterolului" poate fi corectat cu vîrsta, conform ecuației (173):

$$\text{vîrsta (ani)} \times (\text{colesterolemie/col HDL}) = 230$$

Valorile peste 230 segregă bolnavii cu cardiopatie ischemică de cei aparent sănătoși;

• Scăderea concentrației plasmatice a acidului linoleic (102);

• Creșterea concentrației plasmatice a lipoperoxizilor, care se asociază semnificativ cu cardiopatia ischemică, claudicația intermitentă și decesul prin accidente vasculare cerebrale (104, 105).

Aterogenitatea HL latente este încă în studiu. Cercetări retrospective evidențiază o puternică asociație între acestea, cardiopatia ischemică și ateroscleroza cerebrală. Ele trebuie confirmate de cercetări prospective (176).

B. *DISLIPOPROTEINEMIILE*

Prin analiza unor cazuri rare de deficit familial în apoproteine s-au precizat următoarele dislipoproteinemii cu caracter de FRA (7, 20, 175, 177):

• Scăderea concentrației apo AI;
• Creșterea concentrației apo B în LDL (hiperapo-betalipoproteinemia);
• Creșterea raportului apo B/apo AI > 1,5—2 (normal ≈ 1);
• Creșterea raportului apo C III—HDL/apo C III—VLDL;
• Scăderea raportului apo E—HDL/apo E—VLDL.

Majoritatea dintre ele au spectrul lipidic plasmatic normal;
• Anumite fenotipuri apo E.

Se acordă mare importanță scăderii concentrației apo A I și creșterii concentrației plasmatice a apo B, reflectată cel mai bine în modificarea raportului dintre ele. Acesta ar fi un indicator al aterogenității mai fin decît lipidele serice (175, 177).

C. *HDL PLASMATICE*

Semnificația HDL plasmatice în contextul aterogenezei se interpretează astfel (10, 12, 20, 22, 24, 27):
• Hiper HDL (anexa VII) este factor de antirisc aterogen în special prin creșterea HDL_2;
• Prezența HDL_c (HDL_1; HDL—E) reprezintă un fenomen de adaptare antiaterogenă dar prezența sa la om încă nu a fost demonstrată;
• Hipo HDL (anexa VII) este factor de risc ATG, avînd caracter predictiv, în special în cazul cardiopatiei ischemice dar și a arteriopatiei obliterante sau aterosclerozei cerebrale. Se consideră că riscul ATG începe la valori ale col HDL < 30 mg/dl sau cînd raportul colesterolemie/col HDL > 5). Afirmația este valabilă numai în cazul populațiilor care au o medie crescută a concentrației LDL și/sau colesterolemiei, aflîndu-se deci la un risc aterogen crescut (27).

Pentru a aprecia mai exact scăderea HDL raportată la LDL, la nivel individual, se recomandă calcularea raportului colesterolemie/col HDL, care a fost analizat anterior.

Toate cauzele care cresc sau scad HDL plasmatice (tabel III. 2. 1. C) vor fi deci corelate cu aterogeneza. Încă nu s-a demonstrat, fără echivoc, dacă prin creșterea HDL se scade riscul aterogen (27).

Deosebit de interesantă este relația dintre alimentația hiperlipidică — hipercolesterolică și col — HDL. Acest tip de alimentație produce creșterea col — HDL, ceea ce nu înseam-

nă că se ameliorează aterogeneza. Din contră! Creșterea col HDL este martorul saturării HDL cu colesterol, ca atare nu se mai poate transporta suficient colesterol de la țesuturi (inclusiv artere) spre ficat. Deci aterogeneza se amplifică. În sens invers, se interpretează scăderea col HDL prin dietă hipolipidică hipocolesterolică, care scade de fapt și LDL, fiind deci antiaterogenă (27).

D. *CONSIDERAȚII GLOBALE*

Indicele de probabilitate al diferiților parametri lipidici, valabil pentru cardiopatia ischemică este redat în tabelul III. 2. 2. Se remarcă asocierea deosebit de puternică cu riscul aterogen, a col HDL. Din acest motiv, pentru a aprecia corect semnificația riscului aterogen, în practică trebuie să corelăm acești indici. Rezultă mai multe eventualități pe care le redăm în tabelul III. 2. 3 (23). Sînt necesare unele precizări:

Tabel III.2.2.

Indicele de probabilitate al diferiților parametri lipidici în predicția cardiopatiei ischemice (23)

Parametrii lipidici	Bărbați	Femei
Colexterol total	1,98	2,26
Trigliceride	0,51	9,52
Col — HDL	14,03	21,21
Col — LDL	4,39	4,53
Col — VLDL	1,03	5,04

• Cea mai mare aterogenitate este conferită de asocierea hipercolesterolemie + hiper col—LDL + hipo- col HDL. În acest caz, incidența apariției cardiopatiei este de 240/per 1000 (bărbați de 45—49 ani, în următorii 10 ani). Incidența scade de șase ori, devenind 40, dacă este prezentă asocierea: colesterol plasmatic și col LDL normale + hiper col HDL (10). Între aceste extreme sînt diferite variante de asociere al căror risc aterogen încă nu a fost cuantificat, dar de existența căruia trebuie să se țină seama.

Tabel III.2.3.

Eventualități rezultate din combinarea mai multor parametri lipidici (23)

COL	COL-HDL	COL-LDL + Col VLDL	Col-HDL / col LDL + col VLDL	TIPUL H L P
↗	Normal	↗		II A
	↘			II A + HIPO—HDL emie
	↗		Normal	II A + HIPER-HDL — emie
	↗	Normal	↗	HIPER—HDL—emie
NORMAL	Normal	Normal	Normal	Normal
	↘	Normal sau ↗	↘	HIPO—HDL—emie
	↗	Normal sau ↘	↗	HIPER—HDL—emie
	Normal	↘	↗	HIPO—LDL—emie

La modul general, se pot lua în considerare rezultatele cercetărilor de la Framingham care permit următoarea estimare: variația concentrației plasmatice a HDL cu ± 10 mg/dl modifică riscul în sens corespunzător cu ± 50% (164).

• În caz de hipercolesterolemie moderată (250—300 mg/dl) trebuie avut în vedere că această creștere poate fi produsă, la 1—2% din cazuri, și de hiper HDL. În acest caz, col LDL și VLDL vor fi scăzute (10, 20, 23, 24).

• Valorile normale ale colesterolemiei pot fi însoțite uneori de hipo HDL + col LDL normal sau moderat crescut, dar cu indicele aterogen crescut (23, 24).

• În contextul celor prezentate, apare ca foarte util raportul colesterolemie/ col HDL numit „indice aterogen" sau „raportul colesterolului". Acest termen, în sensul original, este utilizat pentru raportul col HDL/col LDL + VLDL (23). Mai corectă este raportarea col LDL/col HDL (20, 164), deși noi preferăm prima variantă deoarece este mai simplă în calcul, iar semnificația este identică (10). Se consideră că valoarea absolută a colesterolemiei, LDL și HDL, este depășită ca semnificație aterogenă de către „indicele aterogen", care, va trebui, să înlocuiască utilizarea primilor parametri.

• Hipo HDL în prezența hipertrigliceridemiei nu are o semnificație așa de severă, ca în stiuația în care este izolată sau este însoțită de hiper LDL. Aceasta se datorește faptului că, de fapt, HDL sînt produsul metabolizării VLDL și chilomicronilor, sub acțiunea LPL, concentrația plasmatică a col HDL reflectînd activitatea enzimei. Scăderea HDL + hiper TG trebuie interpretată ca fiind cauzată de reducerea activității LPL. Fără îndoială că această scădere trebuie corelată cu aterogeneza, dar, fiind corectabilă prin dietă, are un prognostic mai bun.

În concluzie, aterogenitatea lipidelor, lipoproteinelor și apoliproteinelor plasmatice se va aprecia numai corelativ cu ceilalți FRA asociați care pot să crească riscul uneori chiar exponențial (Anexa XIV). O apreciere corectă trebuie să fie făcută pe baza unor parametri variați din care obligatoriu colesterolemia, col LDL, col HDL, raportul colesterolemie/col HDL, și fenotipizarea LP. Aceasta permite o interpretare corectă a prezenței aterogenezei în situații particulare, cum sînt concentrațiile normale ale lipidelor — lipoproteinelor sau lipsa aterosclerozei la vîrstnici cu o hipercolesterolemie moderată (hiper HDL în cadrul sindromului biologic de longevitate) (23). În acest context, anomaliile apoproteinelor B, AI, CII, E sînt deosebit de importante, dar evidențierea lor este foarte laborioasă.

Relația dintre „alimentație — lipide/lipoproteine — aterogeneză“ este prezentă în § III. 6. 2. A și B.

III. 2. 3. EVALUAREA HIPERLIPOPROTEINEMIILOR—DISLIPOPROTEINEMIILOR

Evaluarea tulburărilor lipidice, lipoproteinice și apoproteinice plasmatice în contextul aterogenei cuprinde două aspecte: a) evidențierea HLP—DLP și b) evaluarea factorilor de risc ai HLP.

A. *EVIDENȚIEREA HLP—DLP*

Evidențierea HLP se face în practica clinică prin examenul clinic și investigații paraclinice. Acestea se aplică și în investigația epidemiologică dar mai operativ.

În tabelul III. 2. 4. A sînt redate principalele caracteristici ale formelor etiopatologice de HL—HLP. Reamintim că în cazul HTG este necesar să evaluăm riscul aterogen conform criteriilor din tabelul III. 2. 4. B. În eventualitatea existenței xantomatozei, asociată cu spectru lipidic plasmatic normal, se va avea în vedere posibilitatea dislipoproteinemiilor prin anomalii de apo B, C II și E (5, 6, 20). Situația se interpretează ca fiind un risc aterogen crescut, avînd în vedere unele asemănări care există între xantom și placa aterosIerotică.

Tabel III.2.4.A

Diagnosticul principalelor forme etiopatogenetice de HL—HLP (1—3, 6, 8—10, 27)

Forme etiopatogenetice	Tabloul clinic
I. Hipercolesterolemia alimentară	• Alimentație hipercol-hiperlipidică, hipercalorică • Obezitatea este frecventă • HLP tip II A (II B) cu Hipercol < 400 mg/dl • Risc ATG crescut
II. Hipercolesterolemia poligenică	• HLP tip II A cu HCOL < 400 mg/dl și risc ATG crescut • Se exclude tipul monogenic dar alimentația are probabil rol de 50% în producerea ei
III. Hipercolesterolemia familială monogenică	• HLP tip II A cu HCOL > 500 mg/dl (homozigoți) sau < 500 mg/dl (heterozigoți). • Cardiopatie ischemică în deceniul 2 (homozigoți) sau 4—5 (heterozigoți) • Xantome tendinoase, xantelasme • HCOL la rudenii de gradul I (autosomal dominant)
IV. Hipertrigliceridemia alimentară	• Alimentație hiperlipidică, hipercalorică • Obezitatea este frecventă • HLP tip IV, II B cu HTG < 500 mg/dl • Risc ATG crescut sau absent
V. Hiperlipidemia familială combinată (cu tipuri LP multiple)	• HTG < 500 mg/dl + H Col < 400 mg/dl • HTG tip II B iar la rudeniile de gr. I: HLP tip II, II A, IV • Risc ATG foarte crescut

Tabel III.2.4.A (continuare)

Formele etiopatogenetice	Tabloul clinic
VI. Hipertrigliceridemia familială endogenă	• HTG > 500 mg/dl — < 1500 mg/dl: HLP tip IV • Xantome eruptive • Risc aterogen adesea crescut sau mai rar absent. • HTG prezentă la rudeniile de gr. I
VII. Hiperlipoproteinemia familială tip V	• HLP tip V moderat: TG < 1500 mg/dl cu xantome eruptive și risc ATG crescut • HLP tip V sever: TG > 1500 mg/dl cu chilomicronemie severă și risc pancreatic (sindromul chilomicronemiei); xantome eruptive
VIII. Hiperlipoproteinemia familială tip I.	• HTG > 2000 mg/dl cu HLP tip I și chilomicronemie severă (sindromul chilomicronemiei) cu risc pancreatic crescut; xantome eruptive
IX. Disbetalipoproteinemia familială	• HTG + H Col aproximativ egale (TG/COL = 1) și variabile, cu HLP tip III, fenotip E 2/2 • Xantome tuberoase, tuboeruptive, palmare („palme galbene"); obezitate • Risc aterogen foarte crescut • Asociată frecvent cu hipotiroidismul, diabetul zaharat, alimentație hiperlipidică (+ alcool), sau cu alte HL primare (H col familială, HL familială combinată)
X. HL — HLP diabetul zaharat	• De regulă este vorba de asocierea HL primare cu DZ: Eventualități: 1. În DZI decompensat metabolic • HLP tip I sau V 2. În DZN ± obezitate: • HTG cu HLP tip IV, II B, III • Chilomicronemie cu HLP tip V Valori orientative • TG < 400 apare în DZ pur • TG > 400 apare în DZ asociat cu HTG primară

Tabelul III.2.4.B

Evaluarea riscului ATG în HTG cu HLP tip IV sau V

Risc aterogen crescut	Risc aterogen absent
1. Creşterea concomitentă a colesterolemiei şi LDL la proband şi la rudeniile de gradul I 2. Prezenţa organopatiilor ATS (în special cardiopatia ischemică) la proband sau la rudeniile de gradul I. 3. Scăderea col HDL (< 30 mg/dl) 4. Prezenţa concomitentă a altor FRA: HTA, fumatul, DZ, obezitate.	1. Colesterolemie, LDL normale la proband şi familie 2. Absenţa patologiei vasculare ATS 3. col HDL normal 4. Absenţa altor FRA

Diagnosticul lipidologic se bazează pe metodologia redată în tabelul III. 2. 5. Iniţial se stabileşte diagnosticul de hipercolesterolemie şi hiper TG apoi se efectuează translaţia aces-

Tabel III.2.5.

Parametrii lipidologiei necesari în diagnosticul HL—HLP, dislipoproteinemiilor şi în evaluarea riscului aterogen

1. Colesterolemia, Trigliceridemia } trei dozări în 10—20 zile
2. Cuantificarea lipoproteinelor, în special col — HDL
3. Fenotipizarea HLP (figura III.2.1)
4. Calcularea raportului colesterolemie/col HDL (> 5 = creşte riscul ATG)
5. Determinarea activităţii LPL
6. Fenotipizarea apoproteinelor E (fenotipul E 2/2)
7. Cuantificarea apo B, AI, C, II, III (valori normale în anexa IV—B)
8. Screening familial lipidologic

tora în HLP (fenotipizarea lipoproteinică), pe baza criteriilor din figura III. 2. 1. Etichetarea formelor etiopatogenetice se face conform etapelor din figura III. 2. 2. În lipsa screeningului familial — care este destul de greu de efectuat — se stabileşte doar tipul de HLP. Acesta nu reprezintă o boală, ci doar o anomalie biochimică. Acelaşi fenotip HLP poate fi prezent la mai multe forme etiopatogenetici de HLP (tabel

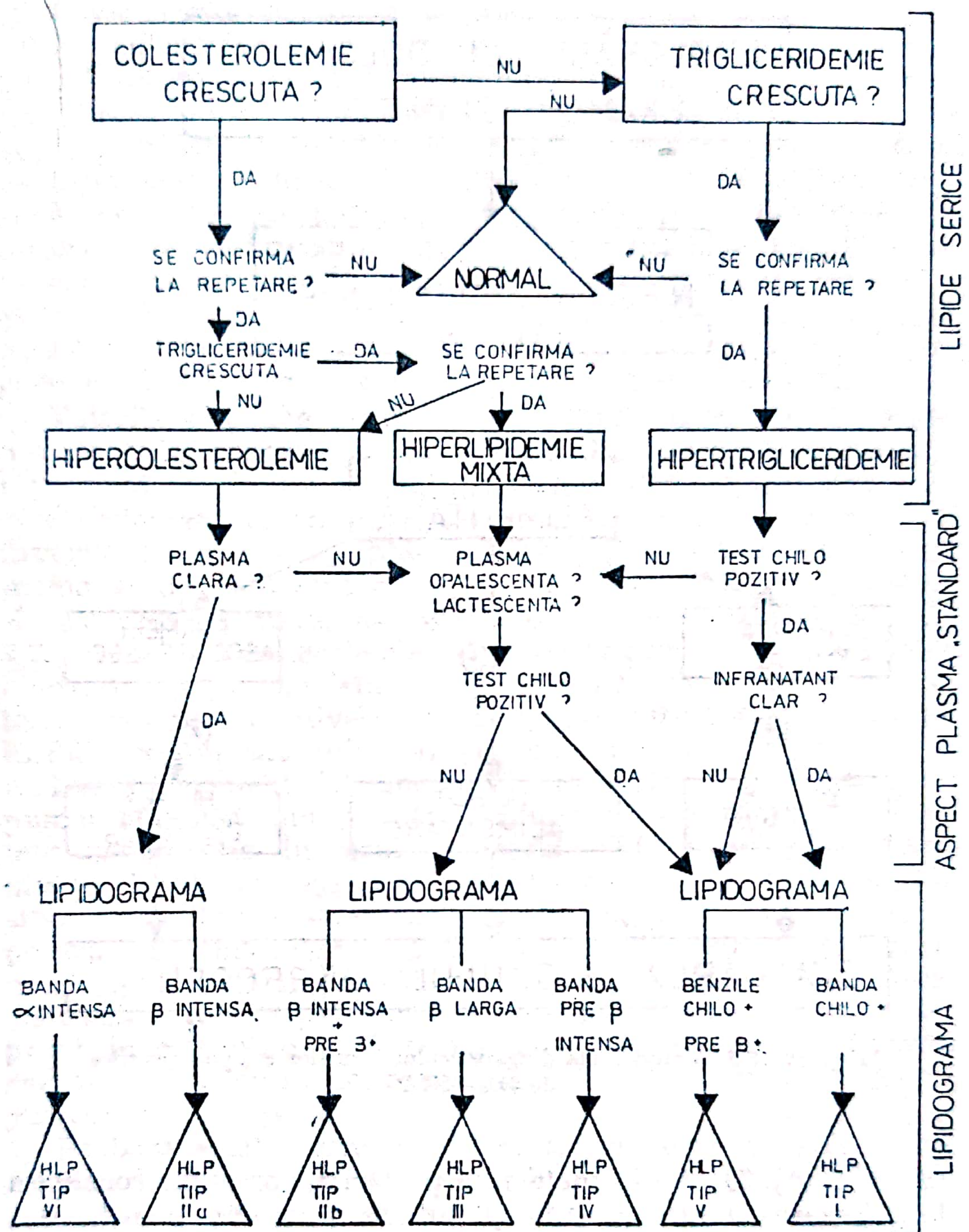


Fig. III.2.1. **Algoritmul fenotipizării lipoproteinelor (5)**

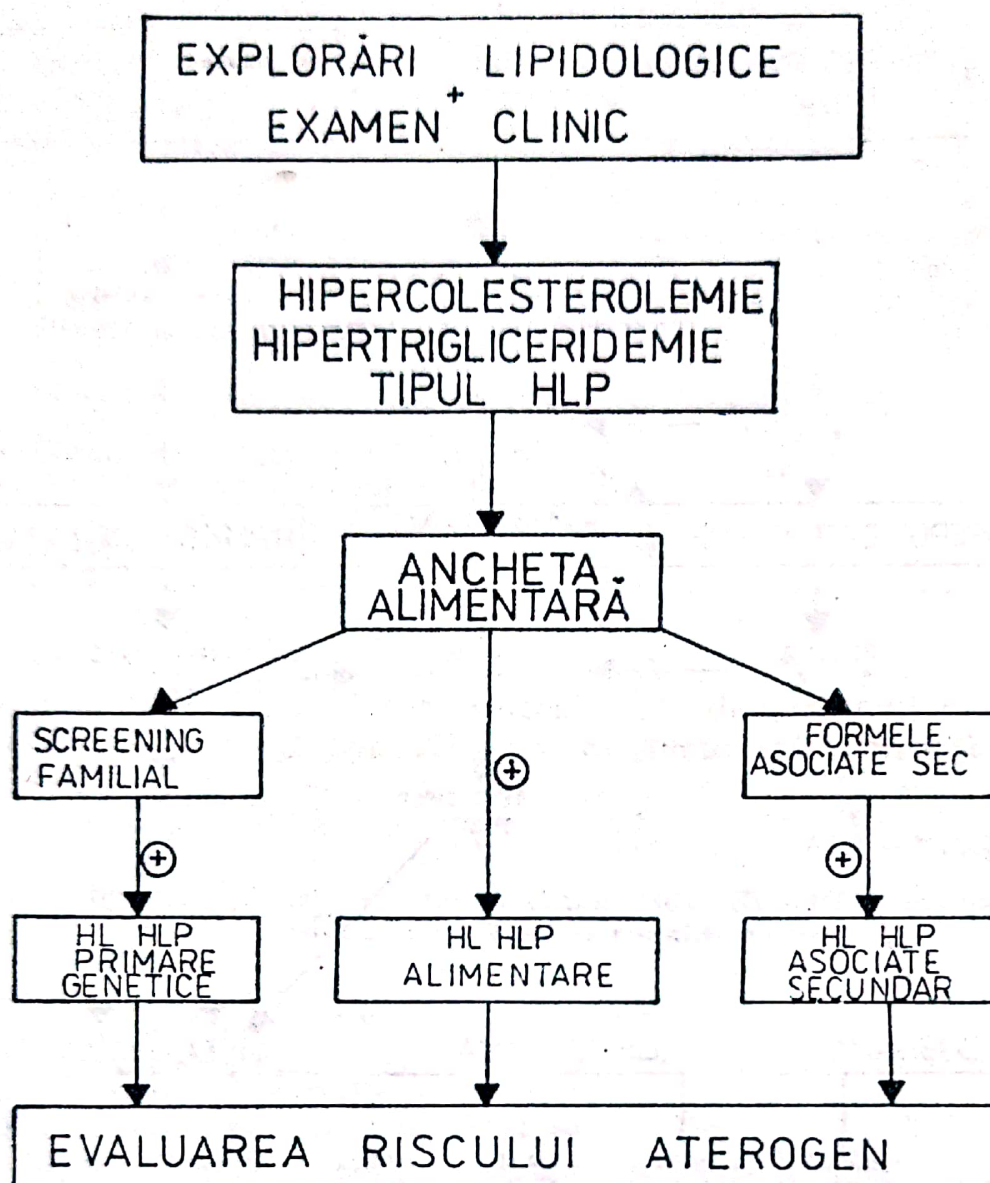


Fig. III.2.2. **Metodologia diagnosticului formelor etiopatogenetice de HL—HLP**

III. 2. 1. A). De fapt, unele interpretări taxonomice consideră fenotipizarea HLP ca utilă și suficientă, motiv pentru care o recomandă ca formă finală de diagnostic (16). În acest caz, este de reținut posibilitatea interconvertirii în timp a tipurilor de HLP: tipul IV ⇌ tipul V (1, 10).

La fiecare bolnav cu HL—HLP se va determina col — HDL, care este metoda cea mai simplă de cuantificare a HDL (24). Apoi se va calcula raportul colesterolemie/col HDL.

Toate aceste explorări în scop diagnostic se fac în condiții standardizate*: subiectul este în condiții bazale (à jeune de 12—14 h), urmînd o alimentație rațională în zilele premergătoare, fără variații ponderale > ± 3 kg în ultima lună, supus unui regim de activitate fizică care îl caracterizează, și excluzîndu-se medicația din tabelul III. 2.1. A, și C. Diagnosticul corect se face pe baza a trei dozări de colesterol și trigliceride plasmatice și a unei singure fenotipizări LP și dozări de col HDL. În cazul explorărilor epidemiologice în populație neselecționată, se vor respecta doar condițiile bazale, iar dozarea lipidelor va fi unică. Cei cu valori crescute vor fi rechemați. Fenotipizarea LP se face după confirmarea HL.

Valorile obținute la explorările lipidologice vor fi interpretate prin raportarea lor la cele din anexa VII. Acestea reprezintă „normalul epidemiologic", stabilit arbitrar prin calculul celor 95 percentile. Starea de „normal individual" se va raporta la „normalul epidemiologic", dar trebuie să se țină seama și de contextul clinic, de particularitățile individuale și mai ales de riscul aterogen. Or, conform datelor din III. 2.2., valorile colesterolemiei și trigliceridemiei la care riscul aterogen este minim sînt mult mai mici. În cazul colesterolemiei s-a propus: nivelul ideal (aproximativ 160 mg/dl), realizabil, posibil sau tolerabil (aproximativ 190 mg/dl), și cel real la un moment dat (anexa VII) (detalii § III. 6.2. A). Dar, numai 50—60% din populația adultă se încadrează în limitele de protecție. În cazul trigliceridemiei nu s-a propus încă nivelul ideal dar, așa cum s-a arătat în § III. 2.2., valorile situate la limita superioară a „normalului epidemiologic" (anexa VII) sînt markeri pentru alți FRA. Oricum este greu de acceptat că o trigliceridemie mai mare de 300 mg/dl este „normală". Numai pe considerente epidemiologice — care cuprind investigațiile unei populații neselecționate cu consum relativ crescut de lipide, colesterol și alcool — nu pot fi decise valorile normale reale.

Pe baza acestor considerații ar fi posibil ca valorile „normale individuale" ale adultului, cu risc aterogen minim, să fie stabilite, la noi în țară, în felul următor:

- Colesterolemie: 180 mg/dl (160—200)
- Trigliceridemie: 160 mg/dl (140—180)
- Col HDL: 40 mg/dl (30—50)

---

* Detalii asupra diagnosticului lipidologic se pot obține din referințele bibliografice 1, 3, 6, 10, 24, 27.

Acestea sînt valori arbitrare, valabile la femei și bărbați adulți, indiferent de vîrstă. Ele ar trebui să reprezinte obiectivul final al tratamentului. Valorile normale individuale nu le corelăm cu vîrsta deoarece datele recente de epidemiologie, furnizate de stadiul LRC (170), redate în parte în anexa VII, nu confirmă creșterea colesterolemiei și trigliceridemiei, corelativ cu vîrsta, decît parțial, pentru anumite grupe. Ca atare, nu este considerată ca un fenomen biologic necesar, ci, din contră, poate fi interpretat ca un factor de risc aterogen asociat vîrstei. Cu alte cuvinte, o colesterolemie de 280 mg (exemplu arbitrar) acționează în sens aterogen atît la 20 ani (unde este etichetată ca hipercolesterolemie), cît și la 50 ani unde este etichetată ca „normală" (conform datelor din anexa VII).

Diagnosticul HL latente se face astfel (176):

- La ora 6,00 se recoltează sînge pentru determinarea TG plasmatice apoi se consumă o masă standard (200 ml lapte + 200 gr pîine);
- La ora 13,00 se recoltează o nouă probă de sînge pentru determinarea TG;
- Trigliceridemie bazală normală + HTG, la 8 h = HTG endogenă latentă (tip IV).

Dacă este prezentă și hipercolesterolemia bazală și la 8 h este vorba de HL combinată latentă (tip II B).

Diagnosticul dislipoproteinemiilor cauzate de anomaliile apoproteinelor se face prin metode laborioase și costisitoare (tabelul III. 2.5).

În viitor, se preconizează perfecționarea metodologiei de evidențiere atît a anomaliilor latente cît și a perturbărilor fine, de compoziție și structură lipoproteinică care au rol aterogen demonstrat experimental.

Prin perfecționarea tehnicilor de genetică moleculară, care au permis izolarea genelor: apo AI, IV, CII (cromozomul 11), apo E și receptorilor B_{100}—E (cromozomul 19), se va înlocui fenotipizarea HLP cu genotipizarea apoproteinelor (174).

B. *EVALUAREA FACTORILOR DE RISC AI HLP—DLP*

Factorii de risc ai HLP — DLP sînt redați în tabelul III. 2.1. B. Evaluarea lor — deși adeseori dificilă — trebuie efectuată deoarece oferă o bază terapeutică mai solidă. Este greu

de precizat în ce măsură unele boli generează așa-zisele HLP secundare (asociate secundar). Se sugerează că valori ale colesterolemiei pînă la 350 mg/dl, iar ale trigliceridemiei pînă la 400 mg/dl pot fi „secundare". Dacă depășesc aceste limite, în contextul clinic amintit, este vorba de o HLP primară asociată unei alte boli.

III. 2. 4. PROFILAXIA HIPERLIPOPROTEINEMIILOR-DISLIPOPROTEINEMIILOR

Profilaxia HLP—DLP se face prin acțiuni complexe defalcată în: profilaxie primară și profilaxie secundară.

Profilaxia *primară* cuprinde depistarea factorilor de risc urmată de eradicarea sau ameliorarea lor. Cea mai mare parte din aceștia vor fi analizați în capitolele următoare. Se va acorda importanță și nefropatiilor, hipertiroidismului, bolii/sindromului Cushing, cît și utilizării prelungite a tiazidelor, corticosteroizilor și betablocantelor. Un loc aparte îl ocupă acțiunile de depistare a factorilor de risc în „focarele familiale" de HLP și la copii (1).

Profilaxia *secundară* cuprinde depistarea activă și precoce a HLP—DLP urmată de terapia lor. Depistarea trebuie să se bazeze pe acțiuni epidemiologice permanente, bine organizate.

Acestea vor viza în special „focarele" unde s-au evidențiat factorii de risc descriși anterior. Ele relevă și hiperlipidemia de masă sau populațională, fenomen de mare importanță în ateroscleroza epidemică (17, 26).

Hiperlipidemia populațională va fi interpretată în special în corelație cu tipul alimentației din grupul respectiv. Dacă aceasta este excedentară în calorii, lipide saturate și colesterol, justifică decizia acțiunilor de modificare a hranei (& III. 6.).

Se va urmări realizarea acestui obiectiv și la copii, mai ales dacă există dovezi asupra prezenței patologiei cardiovasculare aterosclerotice la părinți.

Foarte rar se întrebuințează dozarea colesterolului și a col LDL în sîngele din cordonul ombilical pentru a evidenția fenotipul homozigot al HLP tip II A. Acesta poate fi diagnosticat și prenatal (9).

III. 2.5. TRATAMENTUL HIPERLIPOPROTEINEMIILOR-DISLIPOPROTEINEMIILOR

A. *GENERALITĂȚI*

Tratamentul HLP — DLP este unul din cele mai importante modalități de influențare a aterogenezei. S c o p u l său este scăderea lipidelor și lipoproteinelor plasmatice pînă la concentrații care anulează riscul aterogen și menținerea lor la aceste nivele. M e t o d e l e utlizate sînt dieta, cultura fizică și medicația. Rareori se recurge la tratament chirurgical sau la plasmafereză. *Candidații* la tratament sînt toți bolnavii cu HLP — DLP. Deși în literatura de specialitate sînt opinii care exprimă inutilitatea terapiei formelor ușoare, noi opiniem pentru atitudinea preventivă.

S e l e c t a r e a m e t o d o l o g i e i se face la modul general, după valorile colesterolemiei și trigliceridemiei. Particularizarea terapiei se raportează la tipul HLP, forma etiopatogenetică, valoarea col — HDL și starea clinică.

P r i n c i p i u l f u n d a m e n t a l al terapiei HLP—DLP primare este următorul: un tratament de început prin dietă și cultură fizică iar după aproximativ 3—6 luni, în lipsa tendinței la scădere a parametrilor lipidici, se va introduce medicația, fără a abandona primele două metode. Tratamentul este de lungă durată și necesită dispensarizarea de-a lungul mai multor ani. Formele „asociate" de HLP—DLP beneficiază de tratamentul bolii/condiției primare. În lipsa acestui efect, HLP se consideră „primară" și se tratează ca atare.

B. *TRATAMENTUL DIETETIC*

Factorii alimentari care influențează lipidele și lipoproteinele plasmatice sînt colesterolul, lipidele (saturate, mononesaturate, polinesaturate), caloriile, glucidele (amidonul, fibrele, zaharurile rafinate), proteinele (animale și vegetale), alcoolul, cafeaua. Acțiunea lor este redată în tabelul III. 2. 6.

Inițial, acești factori au fost combinați sub forma a cinci tipuri de dietă care s-au aplicat în terapia tipurilor HLP (1—4, 6, 16). Eficiența lor a fost îndoielnică, motiv pentru care în ultimii ani s-a adoptat conceptul unei „singure diete" sau „dietei alternative" (28). Principiul este scăderea progresivă a

Tabel III.2.6

Efectul modificării unor factori alimentari asupra lipidelor și lipoproteinelor plasmatice

Modificarea factorului alimentar	Modificarea lipidelor — lipoproteinelor
Reducerea colesterolului alimentar la 100 mg/(zi)	*SCADE* • colesterolemia • LDL, IDL, • VLDL (moderat) • HDL (moderat) • Raportul LDL/HDL
Reducerea lipidelor alimentare totale la 20% și a lipidelor saturate la 5% din totalul caloriilor/zi	*SCADE* • Chilomicronii • Colesterolemia • LDL, IDL, VLDL (moderat) • LDL/HDL
Reducerea aportului caloric (în prezența obezității)	*SCADE* • Trigliceridemia • VLDL, IDL, LDL • Colesterolemia *CREȘTE* • HDL

colesterolului și lipidelor alimentare, în special al celor saturate, modificarea concomitentă a celorlalți principii alimentari, pentru a asigura un aport caloric necesar unui greutăți normale și fără a produce dezechilibre nutritive (vitaminice, minerale). Pentru a crește aderența bolnavilor la dietă, aceasta se va aplica în trei faze, ultima reprezentînd de fapt obiectivul, iar primele două fiind faze tranzitorii, de adaptare. Trecerea dintr-o fază în alta va fi individualizată în funcție de valoarea lipidelor, lipoproteinelor, starea clinică, acceptabilitatea bolnavilor. În tabelul III. 2.7. sînt redate caracteristicile principale ale celor trei faze. Alcătuirea regimului alimentar se va baza pe compoziția alimentelor redată în anexa VIII.

Nuanțarea dietei HLP asociată DZ și HTA este redată în capitolele III. 3 și III. 4.

Fazele dietei hipolipidemiante

Fazele	Factorii alimentari (raportarea % din totalul caloric (zi)	Recomandări practice
Faza I 4–6 săptămîni	1. Lipidele totale: 30% (1/3 lipide saturate, 1/3 lipide mononesaturate, 1/3 lipide polinesaturate) 2. Glucidele: 57% (în special cele complexe sub formă de fibre); zahărul se va reduce la 10% din totalul caloric 3. Colesterolul: 300 mg/zi 4. Proteinele 13% (de preferat de origine vegetală)	1. Excludeţi din alimentaţie ouăle, untul, gr:simea animală, smîntînă, frişcă, viscerele. 2. Utilizaţi margarina, albuşul de ou, uleiul vegetal, laptele degresat
Faza a II-a 4–6 săptămîni	1. Lipidele totale: 25% (cu o repartiţie egală a tipurilor de acizi graşi) 2. Glucide: 60–62% 3. Proteinele: 13%–15% 4. Colesterolul: 200–250 mg/zi	1. Trecerea treptată la cel mult 180–240 gr carne/zi 2. Utilizaţi mai puţină brînză şi grăsime
Faza a III-a nelimitată	1. Lipidele totale: 20% (cu o repartiţie egală a tipurilor de acizi graşi) 2. Glucide: 67% (fibre 40–60 g/zi)–65% 3. Proteinele: 13%–15% 4. Colesterolul: 100 mg/zi	1. Mîncaţi în special cereale, legume, fructe, vegetale 2. Utilizaţi carnea „ca un condiment" 3. Consumaţi brînză dietetică degresată

Pentru a creşte eficienţa aderenţei la dietă se poate aplica terapia comportamentală, bazată pe metodele descrise la & III. 3.4. (30).

Efectele cele mai spectaculoase sînt obţinute asupra trigliceridelor, dar cele mai importante vizează colesterolemia. Prin aplicarea formulelor din & III. 5. se poate anticipa că, prin aplicarea celor trei faze dietetice, colesterolul seric scade cu 53 mg/dl (— 19 mg în faza I; — 21 mg în faza a II-a; — 14 mg în faza a III-a) (28).

Influenţarea col HDL prin dieta hipocolesterolemiantă şi bogată în acizi graşi polinesaturaţi este — se pare — favorabilă deoarece scade atît col LDL cît şi col HDL. Abandonarea

consumului de alcool și dieta hiperglucidică, scad col HDL. Creșterea sa a fost evidențiată prin dietă hipocalorică, care se însoțește de scăderea ponderală a obezilor (10).

C. CULTURA FIZICA

Se va indica cultura fizică medicală sau liberă (1). Prima se indică celor care, datorită unei organopatii, necesită observație medicală, cel puțin episodică. Cea de a doua, se aplică celorlalți bolnavi cu HLP — DLP (1—4,6).

Metodologia culturii fizice este redată în & III. 7.

Practicată sistematic (zilnic sau de mai multe ori pe săptămînă) și toată viața, cultura fizică este eficientă în special prin scăderea trigliceridelor, VLDL, IDL. Mai rar scad LDL și colesterolul. Totuși, avîndu-se în vedere acțiunile metabolice complexe, cultura fizică este identică în toate tipurile și formele de HLP. Aceasta recomandare este susținută de unul din cele mai importante efecte ale sale; creșterea concentrației col HDL (12, 24).

D. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Medicația hipolipidemiantă se utilizează numai după epuizarea ‚fazei dietetice". Redăm în tabelul III. 2.8. principalele medicamente întrebuințate în tratamentul HLP. Precizăm că se cunosc numeroase preparate din acest grup. Practicianul trebuie însă să fie circumspect, să nu se entuziasmeze în fața oricărui preparat „nou", calificativ care nu se confundă întotdeauna cu acela de „eficient".

E. SELECTAREA METODOLOGIEI ȘI CONTROLUL EFICIENȚEI

Selectarea metodologiei în funcție de tipurile și formele etiologice ale HLP este redată în tabelul III. 2.9.

Controlul tratamentului și al eficienței sale, se face la început lunar, apoi, după 6 luni, se va face trimestrial, în cadrul dispensarizării (1). El vizează:

- Examenul clinic: scăderea greutății corporale, involuția xantomatozei;

Tabel III. 2.8.

Principalele medicamente utilizate în tratamentul HL—HLP (1—3, 6, 27)
(AB = acizi biliari; col = colesterol; CFK = creatinfosfokinoza)
(Posologia redată este orientativă; Se va consulta prospectul)

Medicamentul	Principalele acțiuni și efecte	Indicat în:	Posologie	Efecte secundare
1. (R) *COLESTIRAMINA*	● Intrerupe circuitul enterohepatic al AB ● Crește conversia col AB ● Crește receptorii LDL din ficat crește catabolismul LDL ● Scade col și LDL plasmatici	Hipercolesterolemii ● familială ● poligenică ● HL combinată	Prezentare = pulbere Inițial 3×4 gr/24 h. Apoi creștem treptat pînă la 24 gr/24 h Durata: luni, ani Tratamentul cronic se face cu dozele tolerate de bolnav	● Constipație, grețuri, balonare ● Contraindicații: în sarcină și sindrom colestatic
2 (R) *CLOFIBRAT*	● Crește activitatea LPL ● Scade sinteza TG—VLDL ● Scade TG, VLDL ● Cresc HDL și adesea LDL	● Hipertrigliceridemii ● Medicamentul de elecție în HLP tip III. ● Datorită efectului pe LDL se asociază cu colestiramina	1 capsulă = 250 mg. Inițial: 4×1 capsule/zi apoi se crește treptat la 1,5—2 g/zi în funcție de toleranță Durată: luni, ani	● grețuri: inapetență creștere ponderală 2—3 Kg la începutul tratamentului ● Crește activitatea transaminazelor ● Produce mialgii cu CFK ● Precauții: litiază biliară, tratamentul cu dicumarine pe care le potențează ● Contraindicații, sarcină, insuficiență hepatică și renală

Tabel. III.2.8. continuare

Medicamentul	Principalele acțiuni și efecte	Indicat în:	Posologie	Efecte secundare
3. *ACID NICOTINIC*: SADAMIN (R) COMPLAMIN (R) ambele conțin xantinol nicotinat și acid nicotinic	• Reduce sinteza VLDL și LDL • Scade lipoliza TG din țesutul adipos: AGL ↓	• Hipertrigliceridemii • Hipercolesterolemii (asociat cu colestiramina)	Dozele variază în funcție de preparat. Inițial: 3× 100 mg/zi apoi se cresc progresiv pînă la 1—3 g/zi Durata: luni, ani	• Prurit și flush tegumentar care dispar pe parcurs sau dacă se adaugă doze mici de aspirină (1,2—1,5 g/zi) • Crește: uricemia, glicemia Contraindicații: ulcer gastroduodenal, DZ, hiperuricemii
4. *BIGUANIDE* MEGUAN (R) BUFORMIN RETARD (R)	• Scade lipoliza TG din țesutul adipos: AGL • Scade sinteza, secreție TG = VLDL • Scădere ponderală	• Hipertrigliceridemiile asociate DZ	Meguan: 3× 500 mg/zi. pînă la 6×500 mg/zi în funcție de DZ Buformin: 2×100 mg/zi (dimineața și seara)	• Grețuri, anorexie, diaree • Acidoză lactică (excepțional)

Tabel III.2.9.

Tratamentul în principalele forme etiopatogenetice de HL—HLP (1—3, 6, 27)

Forma HL—HLP	Metodele de tratament
I. Hipercolesterolemia alimentară II. Hipercolesterolemia poligenică	1. Dietă: faza I, II și mai rar III 2. Cultură fizică 3. Colestiramină doar după 1+2

Tabel III.2.9. (continuare)

Forma HL—HLP	Metodele de tratament
III. Hipercolesterolemia familială	1. Dietă severă și prelungită în special faza III 2. Cultură fizică: efect îndoielnic 3. Colestiramină; Mevinolin, sau Compactin (în experimentare dar cu efecte foarte promițătoare)
IV. Hipertrigliceridemia alimentară IV. Hipertrigliceridemia primară endogenă fără risc aterogen.	1. Dietă: faza I și II; mai rar faza III 2. Cultură fizică: efecte favorabile
V. Hipertrigliceridemia primară endogenă cu risc ATG crescut	1. Dietă: faza I, II, III 2. Cultură fizică 3. Acid nicotinic, Clofibrat
VI. Disbetalipoproteinemia cu HLP tip III	1. Dietă: faza I, II, III 2. Cultură fizică 3. Clofibrat
VII. Hiperlipidemia familială combinată	1. Dietă: faza I, II, III 2. Cultură fizică 3. Acid nicotinic sau clofibrat + colestiramină
VIII. HLP familială tip I	1. Dietă hipolipidică (<20% lipide) 2. Cultură fizică efect îndoielnic
IX. HLP familială tip V	1. Dietă: faza I, II, III 2. Cultură fizică 3. Clofibratul (eficient în unele cazuri)
X. HTG asociată DZ	1. Dietă: faza I, II 2. Cultură fizică 3. Clofibrat, biguanide

• Controlul parametrilor lipidici; dintre care obligatoriu: colesterolemia, trigliceridemia, aspectul plasmei, col HDL;

• Aderența la dietă și cultură fizică;

• Evaluarea eventualelor efecte secundare ale medicației hipolipidemiante;

• Aprecierea capacității de muncă.

În eventualitatea în care la trei determinări succesive, în 10 zile, se constată staționarea concentrației lipidelor/lipoproteinelor plasmatice, comparativ cu valorile anterioare, se vor întări măsurile de educație sanitară: utilitatea dietei, a culturii fizice, a scăderii ponderale și încurajările necesare pentru întărirea psihotonusului bolnavului aflat în impas. La începutul tratamentului, majoritatea bolnavilor sînt entuziaști. Apoi, după cîteva luni, în special dacă nu se obține un efect spectacular — survine plictiseala și mai ales descurajarea. Momentul este foarte periculos, deoarece aderența la măsurile terapeutice este acum minimă sau — nu sînt rare cazurile cînd — bolnavul renunță la terapie. Rolul medicului este acum hotărîtor.

III. 3. OBEZITATEA

III. 3.1. GENERALITĂȚI; SEMNIFICAȚIA ATEROGENĂ

Obezitatea se definește prin creșterea cantității de țesut adipos și grăsime în corp, ceea ce are drept consecințe creșterea ponderală cu ≥ 20% din greutatea ideală (Anexa IX), alături de afectarea condiției estetice, psihosociale și biologice a subiectului (4). Greutatea ideală (normală sau recomandabilă) definește greutatea corporală care concordă cu cea mai mare speranță de viață.

Obezitatea este un sidrom format din numeroase entități. Una din clasificările sale este cea din tabelul III.3.1.

Pentru practica medicală și în special pentru aterogeneză, importanță majoră are obezitatea primară. Prin cuantificarea procentuală a plusului ponderal, obezitatea se segregă în (38):

• Severă: plus ponderal > 100% (prevalență: 0,5%)

• Medie: plus ponderal 41—100% (prevalență: 9%)

• Moderată: plus ponderal ≥ 20—40% (prevalență: 90,5%).

Tabel III.3.1.

A. CLASIFICAREA OBEZITĂȚII (3, 4)*

I. *CRITERIUL ETIOPATOGENETIC*

1. *Obezitate primară (familială și nonfamilială)*
   a. Cu comportament alimentar abuziv
      • Motivat de bolnav și cu „cauze" decelabile: pubertate, menopauză, sarcină, stres psihic, avort, intervenții chirurgicale, compensare orală, psihotrope.
      • Nemotivat de bolnav și fără „cauze" decelabile
   b. Cu sedentarism (obezitate la exsportivi)
   c. Forme mixte: a+b
   d. Fără o cauză aparentă: comportament alimentar normal și fără sedentarism.
2. *Obezitate secundară:* endocrină și hipotalamică.
3. *Forme speciale:* asociația unor sindroame genetice, paralipodistrofiile, lipomatozele.

II. *CRITERIUL DESCRIPTIV*

1. Obezitate androidă: țesut adipos bogat reprezentat în regiunea superioară a corpului.
2. Obezitate ginoidă: țesut adipos bogat reprezentat în regiunea inferioară a corpului.
3. Obezitate mixtă: 1+2
4. Obezitate abdominală: o variantă a obezității androide în care raportul dintre circumferința abdominală ombilicală (măsurată la nivelul ombilicului) și cea iliacă (măsurată la nivelul crestelor iliace) este mai mare ca 0,95.

III. *CRITERIUL CANTITATIV*

1. Obezitate moderată (20— 40%)
2. Obezitate medie (41—100%)
3. Obezitate severă (< 100%)

B. FACTORI DE RISC OBEZOGEN

I. Comportament alimentar abuziv
   — în cadrul circumstanțelor de la punctul A I 1 a
II. Sedentarismul, abandonarea fumatului
III. Boli endocrine: insulinom, hiperfuncție corticosuprarenală ovar polichistic
IV. Boli hipotalamice

C. FACTORI DE RISC ATEROGEN ASOCIAȚI

I. Hiperlipidemie — hiperlipoproteinemie
   Hipercolesterolemie și/sau hipertrigliceridemie alimentară (tabel III. 2. 1.)
II. DZ tip 2 (frecvent) sau tip 1 (rar)

III. Hiperuricemii asimptomatice (frecvent) şi gută (rar)
IV. HTA sistolică şi diastolică care se ameliorează după scăderea ponderală.
V. Fumatul este frecvent asociat obezităţii, abandonarea sa este indicată chiar dacă se însoţeşte de creşterea ingestiei alimentare şi a greutăţii corporale.

* În mod deliberat clasificarea noastră care are un rol pragmatic, nu conţine elemente greu de aplicat în practică (adipocitometria, explorările hormonale complexe, etc.). Din acest motiv, nu am optat pentru preluarea unei clasificări recente (37 A) pe care o considerăm imposibil de aplicat în activitatea medicală curentă.

Frecvenţa obezităţii este în continuă creştere. Indicii de prevalenţă raportaţi variază foarte mult (de la 2% la 63%) datorită criteriilor nestandardizate de evaluare.

La noi în ţară, în mediul rural, prevalenţa este de 23%, iar în mediul urban de 27,7%. În ambele cazuri, prevalenţa la femei este net superioară faţă de bărbaţi (4). Obezitatea infantilă are o prevalenţă situată între 2,7—16,7%. Acest fapt este foarte important deoarece 80% din copiii obezi devin adulţi obezi (31).

Atributul de FRA a fost acordat obezităţii demult şi de mulţi autori, fără a fi susţinut de argumente prea ştiinţifice. Din acest motiv alţi autori negau caracterul său de risc aterogen independent. Totuşi, cel mai complex studiu prospectiv existent în lume — cel de la Framingham — după 26 ani de observaţii, conchide recent că obezitatea este factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare aterosclerotice (35). Afirmaţia are valabilitate pentru cardiopatia ischemică, atît la bărbaţi cît şi la femei, şi pentru boala cerebrovasculară aterotrombotică, dar numai în cazul femeilor. De fapt, la femei şi nu la bărbaţi, probabilitatea apariţiei infarctului miocardic şi bolii cerebrovasculare aterotrombotice este asociată şi cu gradul obezităţii. Caracterul de FRA al obezităţii nu poate fi aplicat arteriopatiei obliterante periferice.

Precizăm că la evaluări anterioare, bazate pe datele de la Framingham — la 6, 8, 14 şi respectiv 20 ani de la începutul studiului — nu s-a putut demonstra, asocierea independentă a obezităţii cu riscul obezogen. Aceasta demonstrează clar valoarea observaţiilor predictive de lungă durată şi atenţionează asupra nocivităţii concluziilor precipitate, bazate pe urmărirea de scurtă durată. Aşa se explică de ce mulţi cercetători au afirmat că obezitatea nu este FRA independent.

Importanţa deosebită a concluziilor „după 26 ani", bazate pe observaţia Framingham, rezultă din faptul că demonstrea-



ză clar nocivitatea cardiovasculară a obezității. Or, datorită noilor standarde ale greutății ideale, propuse de Metropolitan Life Insurance Co (37), se pare că starea de sănătate este asociată cu o greutate corporală mult superioară vechilor norme redate în anexa IX. Pericolul public al acestor tendințe este puternic combătut de datele comentate anterior care arată că greutatea normală (ideală, recomandabilă), cu care s-a operat pînă acum este corectă. Creșterea nivelului greutății normale ar avea consecințe profund dăunătoare la nivel populațional (35).

Parametrii definitorii ai obezității care corelează cel mai puternic cu predicația aterogenă sînt greutatea relativă (raportată la cea ideală) și pliul cutanat subscapular. Valoarea mai redusă are indicele masei corporale (IMC) (35), dar asupra acestor parametri sînt multe controverse în literatură. În general, se afirmă că predicția aterogenă a obezității este mai operantă la tineri, comparativ cu vîrstnici (35). Dintre tipurile de obezitate, cele hiperfagice, androgene și hipertrofice sînt asociate frecvent cu aterogeneza (1, 4).

Recent, s-a demonstrat prospectiv (13 ani) că, obezitatea abdominală este puternic asociată cu riscul apariției cardiopatiei ischemice, al accidentului aterotrombotic cerebral și al morții prin aceste două boli (36, 39). Caracterul de FRA al obezității abdominale este independent de alți parametri ai obezității dar apare asociat cu colesterolemia și tensiunea arterială.

Obezitatea abdominală este definită prin creșterea țesutului adipos în regiunea abdominală. Fenomenul este cuantificat prin creșterea raportului dintre circumferința abdominală, măsurată la nivelul ombilicului, și cea de la nivelul crestelor iliace. Valorile normale sînt $\leqslant$ 0,925. Creșterea raportului este asociată cu creșterea riscului aterogen. Avem acum demonstrația științifică a observației lui VAGUE care, încă din 1953, a remarcat creșterea frecvenței aterosclerozei și hiperlipidemiei în obezitatea androidă (4).

Caracterul de FRA al obezității trebuie însă interpretat și prin puternica asociație dintre aceasta și alți factori de risc, cum sînt HTA, alimentația excedentară, sedentarismul, alcoolul, HLP tip IV, II B, II A, hipo HDL, DZ tip 2, hiperuricemia/guta, scăderea activității fibrinolitice și creșterea fibrinogenimiei, creșterea adezivității plachetare, modificări comportamentale (1, 4). Spectrul lipidic și lipoproteinic normal, întîlnit adeseori în obezitate, nu elimină riscul ATG, deoarece s-a demonstrat

creşterea numărului particulelor de LDL, concomitent cu accelerarea fluxului lor catabolic. Aceasta are ca efect, menţinerea unei concentraţii normale a colesterolemiei şi LDL în plasmă, concomitent cu accentuarea penetraţiei lor în peretele arterial (27). În cazul HTA, asocierea cu obezitatea este concordantă cu gradul acesteia (35). Prezenţa grupată a obezităţii alături de aceşti FRA, amplifică riscul aterogen.

Caracterul de FRA al preobezităţii şi obezităţii latente (& III. 5) este, se pare, legat de asocierea cu DZ tip 2, HLP şi HTA (4, 40, 41).

III. 3.2. EVALUAREA OBEZITĂŢII

Diagnosticul de obezitate presupune evidenţierea creşterii masei totale a ţesutului adipos (MTTA) care, în practică, este foarte greu de realizat. Prin utilizarea unor parametri antropologici se poate stabili acest diagnostic şi chiar se poate estima MTTA (tabel III. 3. 2). Cel mai frecvent facem uz de greutate şi înălţime care, măsurate în condiţii standard, furnizează rezultate ce vor fi interpretate conform standardelor

Tabel III.3.2.

BILANŢUL DIAGNOSTIC ÎN OBEZITATE (3, 4)

I. *PARTICULARITĂŢILE EXAMENULUI CLINIC*

1. Date antropometrice

a. Indicele masei corporale (IMC)

$$IMC = \frac{\text{Greutatea (kg)}}{\text{Înălţime (m}^2\text{)}} \quad \text{(normal} = 20 - 24{,}9\text{)}$$

b. Formula LORENTZ pentru greutatea normală

$$G = I - 100 - \frac{I - 150}{4} \quad \text{(pentru bărbaţi)}$$

$$G = I - 100 - \frac{I - 150}{2} \quad \text{(pentru femei)}$$

c. Formula MLI pentru greutatea normală

$$G = 50 + 0{,}75(I - 150) + \frac{V - 20}{4} \quad \text{(pentru bărbaţi)}$$

(pentru femei, produsul se înmulţeşte cu 0,9)

În formulele b şi c: I = înălţimea (cm)
V = vîrsta (ani)
G = greutatea (kg)

d. $$\frac{\text{Circumferinţa ombilicală}}{\text{Circumferinţa iliacă}} \geq 0{,}95 = \text{obezitate abdominală.}$$

2. Screeningul familial vizează: obezitatea, HL — HLP, HTA, DZ, STG, hiperuricemie, organopatiile aterosclerotice

II. *CALCULAREA BILANȚULUI ENERGETIC*

Se va cuantifica ecuația $Ei \pm \Delta Ep = Ec$, astfel:

- Ei (energia ingerată) se va calcula din datele anchetei alimentare (anexa XI) care se vor raporta la normele calorice ale alimentației raționale (tabel III.6.4)
- Ec (energia cheltuită) se va calcula din cheltuielile energetice bazale (aprox 900 Kcal) la care se adaugă cheltuielile energetice, în cadrul diferitelor activități cotidiene (anexa XIII).
- Δ Ep (masa energetică corporală) se consideră = 0, dacă obezul nu a avut în ultima lună variații ponderale $< \pm 3$ kg. Dacă acestea sînt mai mari, calculul se va efectua după obținerea unei stabilități ponderale.

din anexa IX. În vederea unei terapii corecte va fi necesar să se calculeze bilanțul de energie (tabel III. 3.2).

La fiecare obez trebuie investigați: f a c t o r i i d e r i s c o b e z o g e n, F R A a s o c i a ț i, (Tabel III. 3.1. B și C), c o m p l i c a ț i i l e și/sau a s o c i a ț i i l e morbide.

III. 3.3. PROFILAXIA OBEZITĂȚII

Profilaxia obezității este de o importanță și complexitate extraordinară deoarece cuprinde măsuri ce sînt parte integrantă a modului nostru de viață rațional (4). Decizia programului profilaxiei obezității este condiționată de agresivitatea deosebită a bolii, demonstrată pe multiple planuri. Reușita și buna desfășurare a programului rezultă din conjugarea eforturilor medicale cu factorii socio-familiali și cu angajarea politico-organizatorică.

Profilaxia primară cuprinde a) depistarea factorilor de risc obezogen și a cauzelor lor, b) ameliorarea sau suprimarea factorilor. Aceste acțiuni se desfășoară: organizat în timpul investigațiilor epidemiologice, permanent, la nivelul circumscripțiilor sanitare; episodic, cu ocazia cercetărilor științifice (4). Din multitudinea factorilor de risc obezogen (tabel III. 3. 1.), o atenție specială se acordă: comportamentului alimentar abuziv și motivației sale (& III. 6), stresului (& III. 8), sedentarismului (& III. 7), alcoolului (& III. 6.). Investigarea acestora se va face și la copii, ceea ce necesită colaborarea cu pediatrul și cu medicul de profil școlar. Evidențierea agregării familiale a factorilor de risc obezogen sau a obezității are o semnificație profilactică particulară, fiind cauzată atît de factori genetici dar și de cei cîștigați (obiceiuri alimentare, tehnici culinare, mod de viață etc). Adesea factorii de risc obezo-

gen și obezitatea sînt prezenți în focare, ceea ce facilitează acțiunile profilactice.

Ameliorarea sau suprimarea factorilor de risc obezogen și a cauzelor lor se face în special prin măsuri de educație sanitară. În acest sens, se va aprecia nivelul de instruire, de cultură și de pregătire din punct de vedere al educației sanitare, la nivelul subiectului sau grupului populațional. Întrebările trebuie să vizeze direct cunoștințele legate de greutatea normală, alimentație rațională, puterea calorigenă a unor alimente și rația calorică, nocivitatea obezității. În funcție de răspunsuri, se poate stabili nivelul și mijloacele educației sanitare care trebuie abordate: convorbiri individuale, conferințe, broșuri, pliante și, în general, orice mijloc de „mass media". Obiectivul principal este instruirea populației asupra nocivității obezității și necesității reducerii greutății corporale în limitele normalului. În mod special, trebuie insistat asupra:

- Raționalizării comportamentului alimentar abuziv și prevenirea instalării sale;
- Combaterii sedentarismului.

Aceste două acțiuni trebuie aplicate în special în cazul: agregării familiale a obezității sau a existenței episoadelor obezogene: nașteri, alăptare, climax, intervenții chirurgicale, stresuri psihice, abandonarea sportului de performanță și a fumatului, reducerea bruscă a activității fizice în cazuri speciale (fracturi, boli acute etc). Apare ca foarte important rolul obstetricianului și a pediatrului care trebuie să contribuie la educația nutrițională a părinților (în special a mamei) prin fixarea normelor alimentare raționale a gravidei și lăuzei care, nu mai corespund vechilor obiceiuri conform cărora, în aceste două circumstanțe, femeia trebuie să consume nelimitat orice fel de aliment. Totodată alimentația sugarului trebuie efectuată după norme strict științifice. Dacă fiecare strigăt sau plîns al sugarului este oprit de către părinți, printr-un surplus de hrană, se realizează supranutriția. Aceasta va crește nivelul „set-point-ului" (nivelul de reglare), așa încît în momentul în care actul alimentar devine voluntar, copilul se va nutri hipercaloric. Aceste noțiuni trebuiesc adoptate de obstetricieni, de pediatri și mai ales de părinți. Este absolut necesar să se înțeleagă că primii ani de viață sînt decisivi în formarea comportamentului alimentar, care, odată devenit abuziv este foarte greu de remodelat. Educația sanitară a copilului, desfășurată de axul „medic — părinți — profesori", trebuie să cuprindă și

combaterea sedentarismului, a cărui frecvență în rîndul copiilor este în creștere.

Profilaxia secundară se face prin depistarea activă a obezității și prin tratamentul ei precoce. Depistarea se realizează prin investigații epidemiologice populaționale, în focarele unde sînt prezenți factorii de risc obezogen. De fapt, acesta trebuie să fie un obiectiv permanent în cadrul consultațiilor periodice, la angajare, în activitatea cotidiană a tuturor unităților sanitare, indiferent de profil. Trebuie să recunoaștem însă că aceste condiții nu se respectă. La depistarea activă a obezității poate contribui și populația, dacă este bine instruită. Din acest motiv, prezența cîntarului este un act de cultură în casa omului sănătos și un instrument medical în casa obezului (4).

Depistarea obezității este urmată în mod obligatoriu de o evaluare cît mai completă și numai după aceea se va aplica tratamentul corespunzător.

III. 3.4. TRATAMENTUL OBEZITĂȚII

A. *GENERALITĂȚI*

Scopul terapiei obezității este reducerea greutății corporale pînă la greutatea ideală și menținerea ei în condiții de activitate profesională și cotidiană normale. Obiectivul terapeutic este ameliorarea condiției biologice, estetice și ergometrice a bolnavului prin care se influențează morbiditatea și mortalitatea prin organopatii ateroșclerotice (4).

Principiul terapeutic fundamental este transformarea bilanțului energetic pozitiv într-unul negativ.

$$E_i \pm \Delta Ep < Ec$$

Metodele utilizate pentru realizarea sa sînt raționalizarea comportamentului alimentar, creșterea regimului de activitate fizică, medicația anorexigenă, psihoterapia, tratamentul chirurgical.

Adoptarea metodologiei adecvate depinde de: diagnosticul complet al bolii, de încercările anterioare de tratament și eficiența lor, de acceptarea de către bolnav a măsurilor terapeutire și de posibilitățile concrete de a le realiza.

În principiu, eșalonarea metodelor se face astfel:

- Se începe în mod obligatoriu cu dietoterapia, întărită prin terapia comportamentală, inclusiv creșterea regimului de activitate fizică și psihoterapia;

• Utilizarea anorexigenelor nu este o regulă; ea este rezervată anumitor cazuri și numai pentru o perioadă scurtă;

• În mod excepțional, se recurge la intervenția chirurgicală.

De la început trebuie subliniată necesitatea cooperării strînse dintre medic și bolnav, necesară atît pentru stabilirea unui diagnostic complet, cît și pentru urmărirea eficienței terapeutice. După evaluarea completă a obezității, medicul va stabili programul terapeutic pe care îl va discuta cu bolnavul. Acceptarea lui de către obez este o condiție esențială pentru reușita terapiei. În cadrul discuțiilor pe care le are cu obezul, medicul trebuie să insiste asupra problemelor esențiale ale obezității. Instruirea trebuie făcută gradat. La început se descrie nocivitatea bolii și se subliniază necesitatea scăderii ponderale, urmează apoi veritabile lecții de educație nutrițională, care cuprind date asupra alimentelor proprii rației alimentare, meniului, modalității de calcul al caloriilor ingerate. Se face, în continuare, o analiză practică a regimului de activitate fizică, adică a caloriilor cheltuite prin activitățile cotidiene și prin practicarea sportului. În final, se comentează programul terapeutic. Trebuie insistat asupra caracterului cronic al tratamentului și, în special, asupra modalităților terapeutice favorabile vieții bolnavului. Se analizează ritmul scăderii ponderale, anticipînd perioadele de stagnare, care nu trebuie să devină o sursă de descurajare.

Este important să se cunoască faptul că, la începutul programului terapeutic, obezul este entuziast, apoi cu timpul, apar perioade în care restricțiile alimentare sînt însoțite de adevărate reacții depresive. Psihoterapia, bine dirijată va fi salutară în aceste cazuri.

B. *TRATAMENTUL DIETETIC ȘI NORMALIZAREA COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR*

Tratamentul dietetic stă la baza programului terapiei obezității, indiferent de forma sa clinică, etiopatogenetică sau de gradul obezității. În tabelul III. 3. 3. sînt redate principiile

Tabel III.3.3. A

Principiile dietoterapiei în obezitate (3, 4)

I. Aportul caloric trebuie să fie cu mult sub cel realizat anterior. Pentru aceasta vor fi excluse alimentele cu densitate calorică mare: glucidele rafinate și lipidele. Ele vor fi înlocuite de glucidele complexe de tipul fibrelor alimentare.
II. Rația proteică: 1,2—1,5 g/Kg corp greutate ideală

II. Raţia lipidică: 40—50 g/zi (inclusiv cele din carne, ouă, brînză) (sau chiar mai puţin)
III. Raţia glucidică: 120—140 g/zi (Salate, fructe, pîine: 100—150 g/zi)
IV. Aport normal de apă şi vitamine
V. Se reduce aportul de Cl Na (1—2 g/zi)
VI. Se interzice consumul de alcool

Tabel III.3.3. B

Exemple de regimuri hipocalorice

I. Regim 240 Kcal/zi=300 g brînză vaci

II. Regim 400 Kcal/zi=lapte 250 ml, brînză de vaci 90 g, carne 100 g, fructe 100 g, legume 300 g.

III. Regim cu 600 Kcal/zi=lapte 250 ml, brînză de vaci 150 g, carne 150 g., fructe 200 g, legume 400 g.

IV. Regim cu 800 Kcal/zi=lapte 500 ml, brînză de vaci 180 g, carne 150 g., fructe 250 g, legume 600 g.

V. Regim de cca 1000 Kcal/zi= 75 g. proteine, 100 g glucide, 35 g lipide.

Dimineaţa: 200 g lapte (rece sau cald după gust)

Ora 10: o chiflă (50 g) sau o felie de pîine (50 g), brînză de vaci dietetică (50 g) sau carne foarte slabă (50 g).

Ora 13:
— salată de crudităţi din 200 g varză (albă sau roşie), ridichi (de lună sau negre), andive, salată verde, castraveţi, ardei graşi, ciuperci proaspete, conopidă, cu o linguriţă de ulei, lămîie sau oţet, sau
— 1 farfurie de supă sau ciorbă preparată din aceleaşi cantităţi cu cele indicate pentru salată. Se pot înlocui unele legume cu spanac, lobodă, dovlecei ş.a.
— 100 g. carne de vacă slabă, mînzat, pasăre, fiartă, friptă, tocată, înăbuşită sau 150 g peşte slab: stavrid, cod, ştiucă, şalău congelat sau proaspăt (fiert, fript, la cuptor) sau 150 g brînză de vaci slabă);

Ora 17: 1 măr (100 g).

Seara
— 150 g. cartofi fierţi (înăbuşiţi) (sau 200 gr. fasole verde preparată ca sote (sau dovlecei) cu 2 linguriţe iaurt în loc de unt.
— 100 gr. carne slabă fiartă sau 100 gr. peşte slab,
— un măr.

Se poate înlocui carnea cu 50 g parizer sau şuncă de Praga sau crenvurşti, dar în acest caz se va înlocui uleiul de la salată.

VI. Regim de 1500 Kcal/zi=
proteine = 97 g.
lipide = 50 g.
glucide =180 g.

— Dimineața:			
	— lapte	250	ml.
	— miere	20	g.
	— pîine	30	g.
	— unt	5	g.
	— șuncă	50	g.
— Ora 10:			
	— fructe	200	g.
— Prînz:			
	— cremă legume	300	ml.
	— pui fript	100	g.
	— salată de castraveți	100	g.
	— pîine	20	g.
	— fructe	100	g.
— Ora 16:			
	— iaurt	250	g.
	— biscuiți	30	g.
— Seara:			
	— sufle de pește		
	— lapte de pasăre		

dietoterapiei și unele modele de regimuri hipocalorice. Acestea vor fi aplicate în funcție de tipul obezității, fie în funcție de gradul obezității (severă, medie, moderată). În prescrierea dietei trebuie respectate următoarele (4):

• Regimurile net restrictive (< 900 Kcal/zi) sînt „regimuri de atac“, fiind indicate în condiții de spitalizare și pentru o perioadă limitată. Sînt contraindicate bolnavilor cu hepatită cronică, ciroză hepatică, nefropatii cronice, boli psihice, tuberculoză, ulcer duodenal sau gastric în fază dureroasă. Întotdeauna aceste regimuri trebuie să fie inferioare celor anterioare cu cel puțin 1000 Kcal. În timpul dietelor restrictive de atac nu se va practica cultura fizică, sau eventual, va fi indicată numai în condiții de supraveghere medicală strictă;

• Regimurile moderat restrictive (1000—1500 Kcal/zi) sînt regimuri de întreținere, care durează 1—2 ani, în cazul vîrstei de 15—25 ani; 2—3 ani, în grupa de vîrstă 26—45 ani, și practic toată viața, după aceasta vîrstă;

• Estimarea scăderii ponderale prin regimurile restrictive se face prin mai multe metode. Cea mai simplă presupune că, pentru a „pierde“ 100 gr țesut adipos/zi, obezul trebuie să ingereze cu 800 Kcal sub necesar (4).

Comportamentul alimentar abuziv va fi corectat prin terapia comportamentală bazată pe evidența permanentă a hranei ingerate și a greutății corporale, pe dialogul medic—bolnav relativ la rezultate, urmat de sfaturile necesare pentru corectarea aberațiilor, și pe controlul aderenței la tratament și a consecințelor sale. Cea mai importantă operațiune este e v i d e n ț a   p e r m a n e n t ă   s a u   a u t o m o n i t o r i z a r e a   h r a n e i   ș i   g r e u t ă ț i i   c o r p o r a l e, realizată cu ușurință prin notarea într-o fișă a următoarelor date: ora și durata mesei, locul și poziția (culcat pe canapea),* persoanele din acompaniament (copii și soția), activității concomitente (urmărirea unui film polițist la televizor), cantitatea alimentului (cinci bucăți de prăjitură) modul de preparare (prăjitură cu cremă și mult zahăr), starea psihică înainte de masă și după (nervos înainte și calm după). Notarea se face imediat după consumul alimentar. Evidența se ține pe perioade de o lună. Concomitent se notează și greutatea zilnică și se înregistrează grafic. Ideal ar fi să se noteze și activitățile care solicită consum de energie (activități sportive, mers pe jos, spălatul rufelor, lucrul în grădină etc.). După o lună, medicul verifică cu atenție bilanțul evidenței și trage concluzii, care formează ABC-ul tratamentului comportamental: antecedentele ingestiei (A), comportamentul în timpul mesei (B = behavior = comportament; eng.), consecințele ingestiei (C). A n t e c e d e n t e l e   i n g e s t i e i, rezultate din evidență, relevă factorii predecesori unei ingestii alimentare crescute (emoții, stare psihică, ora (ingestia crescută din cursul serii sau a nopții) locul, ambianța). C o m p o r t a m e n t u l   î n   t i m p u l   m e s e i se referă la frecvența meselor (mese rare sau frecvente), la rapiditatea consumului, la felul alimentului, la anturajul în momentul mesei, preferința pentru anumite alimente. Cu ajutorul acestor date, medicul stabilește anumite corelații. De exemplu, constată o ingestie crescută după emoții, alcool, în anturaj cu prietenii, în fața televizorului, sau dacă mănîncă fără anturaj, ingestia este mai mică. În ambele cazuri, actul alimentar este prelungit, fiind format din prize foarte frecvente, voluminoase, cu masticații și deglutiții accelerate. Pe baza constatărilor menționate, medicul recomandă bolnavului: relaxarea înaintea meselor, evitarea unui anturaj, și cu deosebire evitarea consumului de alcool. Una din problemele majore ale terapiei comportamentale este î n c e t i n i r e a   a c-

---

* Notațiile din paranteze sînt exemple.

tului alimentar care se realizează prin abandonarea tacîmurilor sau a hranei între prizele alimentare. S-a stabilit modalitatea prin care se poate obține un asemenea efect. Bolnavul este sfătuit să-și așeze pe masă un carton pe care își notează: „abandonează tacîmurile și hrana“ după care, de îndată ce s-a introdus mîncarea în gură, tacîmul este lăsat în farfurie și mîinile sînt așezate pe masă. Masticația și deglutiția vor fi mai lente și se va relua ciclul numai după terminarea deglutiției. Indicația se menține și în cazul alimentelor care se consumă fără tacîm (sandvici, fructe etc.). Anunțul de pe masă reamintește în permanență de noul ritm al actului alimentar. După învățarea deprinderii, anunțul va fi îndepărtat.

Alte recomandări conținute în programul comportamental:

• Prin consens, bolnavul va mînca în loc fix. Acesta să fie stabilit (după analiza evidenței) acolo, unde în ultima lună a mîncat mai puțin. Locul trebuie să fie cît mai departe de alimentele depozitate (cămară, frigider) și, eventual, să nu corespundă cu cel unde familia obișnuiește în mod tradițional să ia masa;

• Mesele, în număr de 4—5 pe zi, vor fi servite sau autoservite „în porții“. Se recomandă ca și gătitul sau prepararea să fie realizate tot în „porții“. Dacă bolnavul mai dorește, se va pregăti o nouă porție. În timpul mesei se evită consumul de lichide. La sfîrșitul mesei se notează consumul și apoi se calculează conținutul caloric.

Consecințele actului alimentar (C) se referă la stabilirea (bolnavul împreună cu medicul) unor obiective, angajamente pe perioade scurte (2—4 săptămîni) care să cuprindă puncte din programul comportamental. De exemplu, „timp de 2 săptămîni nu se va consuma alcool, prăjituri, mezeluri, în schimb, se va participa, de șase ori, la jocul de tenis: rezultatul: o scădere ponderală de 2 kg. Realizarea obiectivului poate presupune autoacordarea de recompense, dar nu culinare (de exemplu cumpărarea unui obiect dorit etc.). După 2 săptămîni se poate stabili un alt obiectiv, din care nu trebuie să lipsească creșterea treptată a culturii fizice.

C. CULTURA FIZICĂ

În tratamentul obezității, cultura fizică (medicală sau liberă) ocupă un loc important. Aceasta nu numai prin creșterea consumului caloric ci și prin ameliorarea psihotonusului,

anxietății sau depresiei obezului supus dietelor restrictive. Totodată, cultura fizică reduce foamea accentuată, crește capacitatea de efort, influențînd favorabil și alți FRA (detalii în § III. 7).

D. *MEDICAȚIA ANOREXIGENĂ*

Întrebuințarea medicamentelor nu este o regulă în tratamentul obezității. Ele vor fi indicate doar în cazurile de hiperfagie severă. Mai frecvent, se utilizează: Gastrofibran (4—5 tb., cu 30′ înaintea meselor principale), Silutin (3×1 dg./zi, cu 30′ înaintea meselor principale), Desopimon (3×/zi, cu 30′ înaintea meselor).

E. *TRATAMENTUL CHIRURGICAL*

Scurtcircuitarea intestinală (jejuno-ileostomia) se indică numai în cazurile de obezitate severă sau monstruoasă. Complicațiile postoperatorii imediate (embolii, hemoragii gastrointestinale, insuficiență renală) sau tardive (hepatopatie cronică, anemie, avitaminoze, etc.) îi limitează foarte mult aplicabilitatea chiar și în aceste cazuri.

F. *SELECTAREA METODOLOGIEI, DISPENSARIZAREA OBEZILOR*

Selectarea metodelor de tratament în diferite forme de obezitate este redată în tabelul II. 3. 4.

Eficiența imediată a curelor de slăbire este adesea spectaculară, dar, „la distanță“, se remarcă frecvente recăderi cu reascensionări ponderale care, în ansamblu, compromit succesul terapeutic, fapt remarcat în special la obezii ce depășesc

Tabel III.3.4.

Selectarea metodelor terapeutice în funcție de gradul obezității (38, 184)

Gradul obezității	Terapia
Moderată	Terapia comportamentală
Medie	Dietă hipocalorică Terapie comportamentală
Severă	Tratament chirurgical

45—50 ani. În cazul staționărilor sau recăderilor, trebuie intensificat contactul cu bolnavul, psihoterapia, educația sanitară și, bineînțeles, controlul privind dieta, comportamentul alimentar și cultura fizică, apoi aderența obezului la program.

Toate acestea sînt posibile în cadrul dispensarizării de foarte lungă durată. În primele luni, controalele se efectuează de două ori pe lună, apoi lunar. În al doilea an de tratament, bolnavul va fi rechemat trimestrial, obicei care se menține pe toată perioada dispensarizării. Controlul vizează evaluarea obezității, a eficienței terapeutice, a aderenței la terapie, cu foarte utile discuții individuale, cu rezonanță în încurajarea bolnavului în efortul său.

III. 4. DIABETUL ZAHARAT

III. 4. 1. GENERALITĂȚI

Diabetul zaharat (DZ) este un sindrom caracterizat prin tulburări metabolice complexe produse de deficitul absolut sau relativ de insulină. Acestea constau în special în scăderea toleranței la glucoză (hiperglicemie, glicozurie, TTGO patologic) dar și prin perturbarea metabolismului lipidic/lipoproteinic și proteic. Evoluția îndelungată favorizează apariția complicațiilor vasculare (macro și microangiopatia) sau nervoase (neuropatia) care agravează prognosticul bolii. Sindromul DZ este produs de interacțiunea dintre factorii diabetogeni genetici și cei cîștigați (3, 5).

Din punct de vedere etiologic, patogenetic, clinic și biochimic, sindromul DZ este extrem de heterogen. Redăm în tabelul III. 4. 1. clasificarea propusă de OMS, bazată pe recomandările anterioare ale NDDG (44, 45). Aceasta operează cu două noțiuni principale: diabetul zaharat (DZ) și scăderea toleranței la glucoză (STG), care se separă în două mari clase: clase clinice (DZ+STG) și clase cu risc statistic crescut (STG). Aplicarea în practică a acestei clasificări necesită următoarele precizări:

- Clasificarea nu se face în funcție de vîrstă;
- Este posibilă trecerea dintr-o categorie în alta: DZN obez ⇌ DZN nonobez; DZN ⇌ DZI prin epuizare beta insulară;

Tabel III.4.1.

Clasificarea DZ (44, 45)

A. *CLASE CLINICE*

I. *Diabetul zaharat (DZ)*
- I.1. DZ insulinodependent (DZI) (DZ tip 1)
- I.2. DZ nonisulinodependent (DZN) (DZ tip 2)
  - ● DZN obez (DZNO)
  - ● DZN nonobez (DZNN)
- I.3. DZ asociat cu: pancreatopatii, endocrinopatii, sindroame genetice, anomaliile receptorilor insulinici, indus chimic sau medicamentos

II. *Scăderea toleranței la glucoză (STG)*
- II.1. STG la obezi (STGO)
- II.2. STG la nonobezi (STGN)
- II.3. STG asociată condițiilor de la I.3

III. *Diabetul zaharat gestațional (DZG)*

B. *CLASE CU RISC STATISTIC CRESCUT*

I. Scăderea toleranței la glucoză anterioară (STGA)
II. Scăderea toleranței la glucoză potențială (STGP)

• Etichetarea insulinodependenței este adeseori dificilă. Termenul se referă la depedența bolnavului de insulină, în lipsa căruia apare cetoacidoza, coma și decesul. Este necesar să menționăm că la un DZN apar episoade în care este necesar tratamentul cu insulină în caz de stres psihic, infecții, intervenții chirurgicale etc. Acest moment este etichetat ca „DZN cu necesități de insulină". Nu este codificată durata „necesităților" sau a „depedenței" de insulină. Se precizează însă că în DZI este prezentă cetoacidoza spontană care în DZN lipsește fiind prezentă numai în condițiile menționate anterior.

Frecvența DZ este de 1,5—2% în populația mondială neselecționată (60—80 milioane diabetici în lume) (43). La noi în țară, prevalența este de 4,7% (42). S-a demonstrat că la un diabetic cunoscut, există cel puțin 2 diabetici necunoscuți. Rata incidenței DZ este în creștere. Astfel, în SUA se diagnostichează anual 600.000 de noi cazuri de diabet zaharat (64).

Frecvența STG în populația generală variază foarte mult în funcție de criteriile de evaluare care au fost standardizate numai în ultimii ani. Se apreciază că prevalența ei este de 20% (56). O parte din STG evoluează spre DZ, dar proporția subiecților care devin diabetici variază foarte mult, aceasta și în funcție de durata observației. Astfel, după 12 ani de la

diagnosticul STG, 28% devin DZ, iar după 15 ani, proporția crește la 34% (56). Alte studii prospective, desfășurate între 5—10 ani, comunică cifre între 34,7% și 63% (62). Se consideră că în predicția DZ, TTGO are o sensibilitate de 66% și o specificitate de 19% (56).

III. 4. 2. SEMNIFICAȚIA RISCULUI ATEROGEN

Patologia vasculară (macro și microangiopatia) reprezintă principala cauză a morbidității și mortalității din DZ. Macroangiopatia are ca principal substrat morfopatologic ateroscleroza. Se consideră că, la diabetici, plăcile ateromatoase sînt identice cu cele de la nediabetici (49). Cu toate acestea, concluzia unanim acceptată este că în DZ, aterogeneza este mai intensă și mai accelerată, comparativ cu populația nediabetică, ceea ce are importante consecințe clinice și epidemiologice. Semnificația clinico-epidemiologică a aterogenezei în DZ este analizată din trei puncte de vedere: a) rolul echilibrului glicemic, deci al diabetului zaharat „per se", b) rolul FRA asociați DZ, c) rolul DZ în predicția organopatiilor aterosclerotice.

A. *ROLUL ECHILIBRULUI GLICEMIC*

În țările dezvoltate, o treime din decese în populația generală se datoresc aterosclerozei, dar la diabetici proporția crește la 75% (39).

Creșterea mortalității cardiovasculare la diabetici apare în toate grupele de vîrstă, dar este mai evidentă înaintea vîrstei medii. Ea este corelată în DZI cu durata diabetului (50). La femeile diabetice, mortalitatea prin cardiopatie ischemică este mult mai mare decît la bărbați.

Numeroase date de epidemiologie atestă că, la diabetici, organopatiile aterosclerotice sînt mult mai frecvente decît la populația nediabetică. Se ridică deci întrebarea firească asupra rolului hiperglicemiei în acest fenomen, sau a eventualei asociații a DZ cu alți FRA. Răspunsul corect impune defalcarea DZ de STG și hiperinsulinism.

În *diabetul zaharat,* rolul direct al hiperglicemiei în aterogeneză a fost demonstrat conform datelor prezentate în tabelul II. 9. Cu toate acestea pe plan epidemiologic, există încă

destule controverse referitoare la relația independentă dintre nivelul glicemiei și morbiditatea/mortalitatea aterosclerotică. Sînt argumente „pro" și „contra" acestei relații dar, în ansamblu, se consideră că hiperglicemia „per se" este FRA (48, 58). Această asociere este mai clară în DZ tip 2 și în special la femei unde anulează efectul protector antiaterogen existent la nediabeticele la care nu s-a instalat climaxul (58). Cercetările clinice au corelat „gradul controlului DZ" cu frecvența organopatiilor aterosclerotice, dar rezultatele nu sînt concludente. Se consideră totuși că prin controlul meticulos al DZ (III. 4. 3 B) se ameliorează aterogeneza, deși dovezi neechivoce în acest sens, încă nu există (61).

În *STG*, controversele sînt și mai mari. Există cercetări care evidențiază o creștere de 7,5 ori a mortalității cardiovasculare, la cei ce au glicemia la 2 h (TTGO), deasupra celor 95 percentile (56). Se crede însă că aceasta se datorește asocierii cu alți FRA. Alte cercetări relevă doar o relație inconsistentă între STG și mortalitatea cardiovasculară. Din acest motiv se consideră că efectuarea TTGO este inutilă în predicția aterogenă (56), concluzie la care nu subscriem. Considerăm deci STG ca un FRA care, chiar dacă nu operează independent, trebuie luat în considerare cu toată seriozitatea.

Hiperinsulinismul a fost recent propus ca FRA independent, pe baza a trei studii prospective (50), care aduc dovada asocierii între incidența apariției cardiopatiei ischemice și nivelul insulinemiei la 1 și 2 h după ingestia glucozei (TTGO).

B. *ROLUL FACTORILOR DE RISC ATEROGEN ASOCIAȚI DIABETULUI ZAHARAT*

Studii epidemiologice reprezentative evidențiază asocierea macroangiopatiei diabetice cu vîrsta, obezitatea, HTA, hipercolesterolemia, hipo HDL, hiperuricemia, creșterea concentrației de hemoglobină, anxietatea, probleme psihosociale severe, nivel educațional redus (46). La aceștia se adaugă modificările trombogene (deci aterogene) ale sistemului CFT. Creșterea agregabilității și adezivității plachetare, sindrom de hipervîscozitate, produs de hiperfibrinogenemie și hiper α_2 macroglobulina, scăderea activității fibrinolitice (49, 57). Deoarece nu s-a constatat la diabetici creșterea frecvenței fumatului, sedentarismului sau a patoalimentației excedentare se consideră

că, aceştia se comportă ca FRA, la fel ca în populaţia generală (47).

Una din cele mai aterogene asociaţii întîlnite în literatură este aceea dintre: DZ tip 2; obezitate, HLP (tip IIB, IV, II-a), HTA la care se poate adăuga şi hiperuricemia (2, 4, 6, 10, 11, 25, 52, 54). Prezenţa concomitentă a DZ tip 2 şi a obezităţii a fost denumită „diabezitate" (165).

Este deosebit de important să precizăm că aproape toate modificările metabolice din DZ, care sînt considerate FRA, se accentuează cu ocazia decompensărilor glicemice şi cetoacidozei.

Sintetizînd datele din literatura de specialitate se ajunge la concluzia că aterogeneza precoce şi accelerată din DZ este produsă atît independent — prin hiperglicemie şi hiperinsulinism — cît şi prin asocierea cu ceilalţi FRA (50).

C. ROLUL DIABETULUI ZAHARAT ÎN PREDICŢIA ORGANOPATIILOR ATEROSCLEROTICE

DZ şi cardiopatia ischemică. Ateroscleroza coronariană la diabetici este mai extinsă decît la nediabetici, fapt constatat necroptic chiar şi la populaţiile unde frecvenţa aterosclerozei coronariene este mică (Japonia, Hong Kong) (50). Manifestările clinice ale cardiopatiei ischemice sînt frecvente în DZI înaintea decadei a 5-a de viaţă, fiind corelate cu durata diabetului. În DZ tip 2, ele sînt prezente în momentul diagnosticării diabetului şi nu sînt corelate cu durata sa. Incidenţa tuturor manifestărilor clinice ale cardiopatiei ischemice (angina pectorală, infarct miocardic, moarte subită, infarct miocardic silenţios) este de 3—4 ori mai mare la diabetici, comparativ cu nediabeticii. Se remarcă egalizarea incidenţei la bărbaţi şi femei, în contrast cu populaţia nediabetică unde bărbaţii au incidenţa cea mai mare.

În DZ tip 1, prezenţa cardiopatiei ischemice se explică prin aterogenitatea modificărilor metabolice (HLP, perturbarea hemostazei, hiperglicemie-hipoglicemie iatrogenă) şi a asocierii HTA. În DZ tip 2, asocierea nu poate fi explicată prin aceiaşi factori. Este posibilă existenţa unei anomalii genetice comune, care favorizează atît apariţia DZ tip 2 cît şi a cardiopatiei ischemice. Markerul acesteia ar putea fi polimorfismul regiunii 5' flancante de pe cromozomul 11 unde este o creştere a frecvenţei alelelor U. Această anomalie a fost recent demonstrată

atît în DZ tip 2, cît și la nediabetici cu cardiopatie ischemică (54).

Unele studii au evidențiat în DZ tip 2, tratat cu clorpropamidă și care prezintă flush alcoolic, o protecție aterogenă. Alte cercetări nu confirmă observația inițială (50). În privința DZ tratat cu insulină există unanimitate de păreri asupra frecvenței crescute a formelor fatale sau severe de infarct miocardic și insuficiență cardiacă. Aceasta se poate explica prin severitatea bolii și/sau prin hiperinsulinismul iatrogen episodic (50). Apariția cardiopatiei în DZ se pare că nu este influențată de cardiopatia ischemică și nici de HTA. Ea este produsă de microangiopatie și neuropatie, dar se pune întrebarea dacă ea nu are un eventual rol de FRA.

Studiile prospective de la Framingham (tabelul III. 4. 2.) relevă, pentru cardiopatia ischemică, un risc atribuabil populațional dublu la femei față de bărbați, dar global acesta este cel mai mic în patologia cardiovasculară. Totuși incidența anuală a cardiopatiei ischemice la diabetici este cea mai mare din întreaga patologie cardiovasculară, ceea ce atestă marea importanță a problemei. La modul general, riscul apariției cardiopatiei ischemice la diabetici se estimează a fi de 2/1 (43).

Tabel III.4.2.

Riscul atribuabil populațional al DZ pentru organopatii ATS (63)

Organopatii aterosclerotice	Fracția atribuabilă	
	Bărbați	Femei
Boală cardiovasculară	5	7,3
Mortalitate cardiovasculară	7,1	18,3
Insuficiență cardiacă	7,7	18,6
Claudicație intermitentă	13,6	21,7
Infarct cerebral	10,1	14,3
Cardiopatie ischemică	3,8	7,7

DZ și boala cerebrovasculară. Ateroscleroza cerebrală evidențiată necroptic este mai mare la diabetici, comparativ cu nediabeticii, dar diferența se reduce la vîrstnici. Afirmația este valabilă și în cazul mortalității prin accidente vasculare cerebrale. În cadrul lor predomină decesul prin infarct cerebral, comparativ cu hemoragia cerebrală.

Frecvența crescută a bolii cerebrovasculare la diabetici se explică în parte prin asocierea cu alți FRA dar în majoritatea cazurilor apare rolul independent al diabetului zaharat (50).

Studiile prospective (tabel III. 4. 2.) în cazul infarctului cerebral, cu risc atribuabil populațional crescut (mai mare la femei) dar cu cea mai mică incidență anuală raportată la întreaga patologie cardiovasculară. Riscul apariției infarctului cerebral la diabetici se estimează a fi de 2/1 (43).

DZ și arteriopatia obliterantă periferică. La diabetici, comparativ cu nediabetici, se constată: creșterea frecvenței aterosclerozei la nivelul extremităților (în special la gambe), a gangrenei, a claudicației intermitente și a absenței pulsațiilor arteriale (50). Calcificarea medială (scleroza Mönckeberg) este mai frecventă în DZ tip 1. Relația ei cu DZ este controversată. Radiologic se prezintă sub forma unor opacități liniare. Calcificarea intimei rezultă din depunerile de calciu în plăcile aterosclerotice, fiind corelată în special cu DZ tip 2. Radiologic apare sub forma opacităților focale (50, 66). Ambele tipuri sînt mai frecvente la diabetici comparativ cu nediabeticii (50).

Creșterea frecvenței arteriopatiei obliterante periferice la diabetici se explică în parte prin efectul FRA asociați în special la femei, dar în cea mai mare parte se datorește efectului independent al diabetului (50).

Studiile prospective (tabel III. 4. 2.) relevă, în cazul claudicației intermitente la diabetici, cel mai mare risc atribuabil populațional din patologia cardiavasculară (mai mare la femeile diabetice decît la bărbații diabetici). Incidența anuală a complicației este de asemenea crescută, dar aceasta este mai mare la bărbații diabetici comparativ cu femeile diabetice. Se estimează că riscul apariției claudicației intermitente la diabetici este de 5/1 (43).

III. 4. 3. EVALUAREA DIABETULUI ZAHARAT

Evaluarea DZ și STG, în cadrul aterogenezei cuprinde: a) diagnosticul DZ și STG, b) evaluarea controlului diabetului zaharat, c) evidențierea FRA asociați, d) evidențierea factorilor de risc diabetogen. Aceste obiective sînt valabile în cazul observațiilor individuale. La nivel populațional evaluarea DZ se referă la: depistarea bolii și a factorilor de risc.

A. *DIAGNOSTICUL DZ ȘI STG*

Conform recomandărilor OMS/NDDG, diagnosticul DZ se face pe baza valorilor glicemice bazale sau din timpul TTGO, la care se pot adăuga simptomele și semnele sugestive bolii. Criteriile diagnosticului sînt redate în tabelul III.4.3 și figura III. 4. 1.

Tabel. III.4.3.

Criterii de diagnostic în diabetul zaharat scăderea toleranței la glucoză (44) și hiperinsulinism (50)

I. *DIABETUL ZAHARAT LA ADULȚI*

Acest diagnostic se stabilește în cazul în care se îndeplinesc oricare din următoarele condiții:

A: Prezența simptomelor clasice de diabet: poliurie, polidipsie, glicozurie, cetonurie, scăderea rapidă în greutate, alături de o creștere masivă, acceptată ș neechivocă a glicemiei bazale.

B: Creșterea glicemiei bazale (la mai multe dozări) peste valorile următoare:

- plasmă venoasă ⩾ 140 mg/dl (7,8 m mol/L)
- sînge venos ⩾ 120 mg/dl (6,7 m mol/L)
- sînge capilar ⩾ 120 mg/dl (6,7 m mol/L)

Dacă glicemia bazală îndeplinește aceste criterii nu se va face TTGO, deoarece este sigur că la orice subiect cu GB (sînge venos) ⩾120 mg/dl, TTGO va fi patologică.

C: Dacă la TTGO se obține una din următoarele modificări:

- mai multe probe de TTGO furnizează creșteri ale glicemiei (conform datelor de mai jos), sau
- glicemia la 2 h + încă o valoare glicemică (30, 60, 120′) este conformă cu valorile de mai jos:

- plasma venoasă ⩾ 200 mg/dl (11,1 m mol/L)
- sînge venos ⩾ 180 mg/dl (10,0 m mol/L)
- sînge capilar ⩾ 200 mg/dl (11,1 m mol/L)

II. *SCĂDEREA TOLERANȚEI LA GLUCOZĂ LA ADULȚI*

Diagnosticul de STG se stabilește dacă se îndeplinesc următoarele trei criterii:

- glicemia bazală este mai mică decît valorile care indică diabetul zaharat (punctul B)
- glicemia la 2 h în timpul TTGO să fie între „normal“ și valorile caracteristice diabetului zaharat (punctul C)
- valorile de la 30′ și 60′ sau 90′ în timpul TTGO să fie crescute în mod neechivoc. Deci:

Tabel III.4.3. (continuare)

Glicemia bazală

- plasmă venoasă < 140 mg/dl (7,8 m mol/L)
- sînge venos < 120 mg/dl (6,7 m mol/L)
- sînge capilar < 120 mg/dl (6,7 m mol/L)

Glicemia la 30′ și 60′ sau 90′

- plasmă venoasă ≥ 200 mg/dl (11,1 m mol/L)
- sînge venos ≥ 180 mg/dl (10,0 m mol/L)
- sînge capilar ≥ 200 mg/dl (11,1 m mol/L)

Glicemia la 2 h

- plasmă venoasă 140—200 mg/dl (7,8—11,1 m mol/L)
- sînge venos 120—180 mg/dl (6,7—10,0 m mol/L)
- sînge capilar 140—200 mg/dl (7,8—11,1 m mol/L)

III. *EVIDENȚIEREA HIPERINSULINISMULUI (HI)*

- Se efectuează TTGO (75 g glucoză)
- HI se etichetează la valori ale insulinemiei la 2 h situate între 33—49 μ/ml (35—65 ani)

IV. *VALORILE GLICEMIEI NORMALE LA ADULȚI*

Glicemia bazală

- plasmă venoasă < 115 mg/dl (6,5 m mol/L)
- sînge venos < 100 mg/dl (5,6 m mol/L)
- sînge capilar < 100 mg/dl (5,6 m mol/L)

Glicemia la 2 h (TTGO)

- plasmă venoasă < 140/dl (6,7 m mol/L)
- sînge venos < 120/dl (6,7 m mol/L)
- sînge capilar < 140/dl (7,8 m mol/L)

Glicemia la 30′ și 60′ sau 90′ (TTGO)

- plasmă venoasă < 200 mg/dl (11,1 m mol/L)
- sînge venos < 180 mg/dl (10,0 m mol/L)
- sînge capilar < 200 mg/dl (11,1 m mol/L)

CLASE DE RISC DIABETOGEN - STATISTIC CRESCUT (nonclinice și nonpatologice)

CLASE CLINICE

SARCINĂ (GRAVIDITATE)

CERCETARE EPIDEMIOLOGIE

TABLOU CLINIC CARE SUGEREAZĂ DIABETUL ZAHARAT

DETERMINARE GLICEMIE BAZALĂ (GB)

SIMPTOME DIABETICE + HIPERGLICEMIE NEECHIVOCĂ

SE EFECTUEAZĂ TTGO

NU

ESTE GB ≥ 120 ?

DA

NU

ESTE GB REPETATĂ ≥ 120

DA

DIABET ZAHARAT

CE RĂSPUNS AVEM LA TTGO?

DA

SCĂZUT

TIP DIABETIC

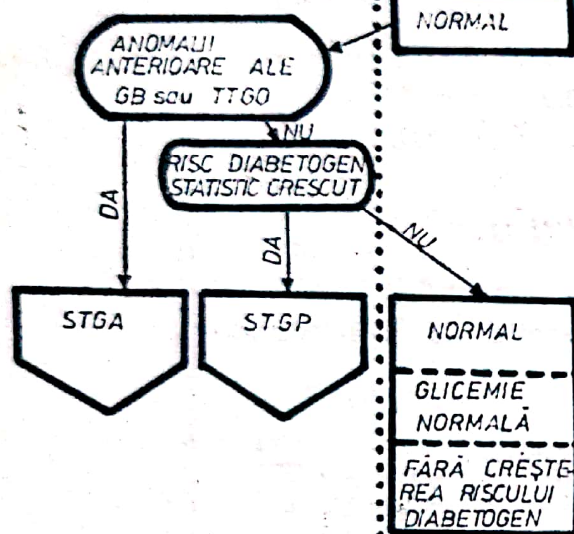
TTGO REPETATĂ ESTE TOT DE TIP DIABETIC

NU

TTGO NESEMNIFICATIVĂ

CU DEBUT ÎN SARCINĂ ?

CU DEBUT ÎN SARCINĂ



NU

DA

DA

STG

DIABET ZAHARAT GESTAȚIONAL

DIABET ZAHARAT

DZ TIP I INSULINODEPENDENT - DZI - ?

NU

ASOCIAT CU ALTE CONDIȚII SAU SINDROAME ?

NU

DA

DA

DZN TIP II NONINSULINODEPENDENT

DZI TIP I

DZ ASOCIAT CU ALTE CONDIȚII SAU SINDROAME

OBEZ ?

DA

NU

DZN OBEZ

DZN NONOBEZ

Fig. III.4.1. Algoritmul diagnosticului diabetului zaharat și scăderii toleranței la glucoză (44)

B. *EVALUAREA CONTROLULUI DZ*

DZ fiind o boală cronică, controlul său permanent este de o importanță deosebită. „Controlul" se definește prin încercarea de normalizare a tulburărilor metabolice acute sau cronice (5). Obiectivele controlului DZ sînt redate în tabelul III. 4. 4. Se remarcă că ele depășesc cadrul glicemiei și glicozuriei. Metodele de control sînt redate în tabelul III. 4. 5.

Tabel III.4.4.

Obiectivele controlului diabetului zaharat (5)

• Menținerea diabeticului într-o stare caracterizată prin capacitate normală de muncă, activitate intelectuală, efort fizic și confort psihic. Aceasta presupune absența oricărui simptom sau semn fizic și păstrarea unei greutăți corporale normale. • Evaluarea toleranței la glucoză (glicemie, glicozurie HbA_{Ic}, cetonurie) ori de cîte ori necesitățile o impun. • Evaluarea intermitentă dar regulată a celorlalte tulburări metabolice: HL, Hiperuricemie. • Investigații „țintite" spre complicațiile cardiovasculare previzibile, iar dacă ele deja există se va evalua progresia, stagnarea sau regresia lor. • Prevenirea complicațiilor acute metabolice (cetoacidoza, hipoglicemiile) sau infecțioase.

Tabel III.4.5.

Metodele controlului DZ (5)

• Examenul clinic și paraclinic curent • Monitorizarea cronică permanentă a: glicemiei, glicozuriei și intermitentă a cetonuriei și HbA_{Ic} , • Explorarea lipidelor, lipoproteinelor, acidului uric de 2 ori pe an. • Explorarea morfofuncțională a posibilelor complicații: de 2 ori pe an se va efectua ECG, examenul oftalmoscopic, o dată pe an examenul neurologic (inclusiv indicele de velocitate), de cel puțin 6 ori pe an se va măsura tensiunea arterială la normotensivi și ori de cîte ori este necesar la hipertensivi. Investigarea proteinuriei se face de 2 ori pe an în scop preventiv, iar dacă apare nefropatia se va controla mult mai des, alături de explorarea funcțională renală. Investigațiile hematologice și biologice curente (VSH, explorarea funcțională hepatică, etc.) se fac de 2 ori pe an.

Vom detalia aici doar problemele privind *monitorizarea echilibrului glicemic* (Controlul celorlalte anomalii, HLP, obezitate, hiperuricemia sînt analizate în capitolele respective). Metodele preconizate pentru a realiza monitorizarea sînt determinarea cantitativă a glicozuriei, glicemiei, hemoglobinei AI_c și cetonuria (tabel III. 4. 6. A, B). Precizăm următoarele aspecte:

Tabel III.4.6. A

Criteriile echilibrului glicemic „ideal" și „acceptabil" (5)

Condițiile	Echilibrul ideal (mg/dl)	Echilibrul acceptabil (mg/dl)
Bazal Preprandial 1 h postprandial 2 h postprandial	60—90 60—105 <140 <120	60—105 60—130 <180 <150

Tabel III.4.6 B

Parametrii controlului glicemic (5)

Parametrii	Normal	DZ Stabilizat echilibrat	DZ Instabil dezechilibrat
1. Glicemia medie (mg/dl)	70—95	100—140	145
2. Valoarea M	0—4	8—10	30—130
3. MAGE (mg/dl)	22—60	67—82	119—200
4. MODD (mg/dl)	6,2—8,2	10,2—35,1	35
5. Valoarea glicemică (mg/dl)	Compensare foarte bună Compensare bună Compensare satisfăcătoare Decompensare		130 mg/dl 131—200 mg/dl 201—300 mg/dl 300 mg/dl
6. Hemoglobina A_{Ic}	4—7%	>7% = hiperglicemie cronică	

Tabel III.4.6. C

Modele de profil glicemic şi glicozurie (5)

Modele de profil glicemic şi glicozuric (centonuric). În DZI, profilul simplu cuprinde: o glicemie bazală la ora 6,00 şi o glicemie postprandială la 2 h după masă: deci ora 15,00 este orientativă atît în cazul glicemiei cît şi a glicozuriei. Recoltarea de la ora 19,00 este preprandială. Glicemia de la ora 3,00 se va face mai rar (1 săptămînă). Profilul intensiv cuprinde în principiu glicemiile pre şi postprandial, la culcare şi la ora 3,00 (1–2 dozări/săptămînă sau mai rar). Orele sînt orientative. Se pot face determinări în oricare alt moment al zilei în special dacă apare hipoglicemia sau halena cetonică. Glicozuriile se investighează pe eşantioanele de urină recoltate cu ocazia dozărilor glicemiei. În DZN profilul glicemic se face prin dozări preprandiale şi la culcare; Au fost notate trei dozări preprandiale la ore arbitrare. Ele pot fi modificate ca orar (în funcţie de ora mesei) şi ca număr (se adaugă încă două dozări la gustarea de la orele 10,00 şi 16,00–17,00).

A. PROFIL SIMPLU ÎN DZI

GLICEMIE		*GLICOZURIE (centonurie)*	
Recoltarea I	ora 6,00	Recoltare	între ora 6,00–13,00
Recoltarea II	ora 15,00	Recoltare	între ora 13,00–15,00
Recoltarea III	ora 19,00	Recoltare	între ora 15,00–19,00
Recoltarea IV	ora 3,00	Recoltare	între ora 19,00– 3,00
Recoltarea V	—	Recoltare	între ora 3,00– 6,00

B. PROFIL INTENSIV (MONITORIZARE) ÎN DZI

Recoltarea I	ora 6,00	Recoltare	între ora 6,00– 8,00
Recoltarea II	ora 8,00	Recoltare	între ora 8,00–13,00
Recoltarea III	ora 13,00	Recoltare	între ora 13,0–15,00
Recoltarea IV	ora 15,00	Recoltare	între ora 15,00–19,00
Recoltarea V	ora 19,00	Recoltare	între ora 19,00–21,00
Recoltarea VI	ora 21,00	Recoltare	între ora 21,00–23,00
Recoltarea VII	ora 23,00	Recoltare	între ora 23,00– 3,00
Recoltarea VIII	ora 3,00	Recoltare	între ora 3,00– 6,00

C. PROFILUL ÎN DZN

Recoltarea I	ora 6,00	Recoltare	între ora 6,00–13,00
Recoltarea II	ora 13,00	Recoltare	între ora 13,00–19,00
Recoltarea III	ora 19,00	Recoltare	între ora 19,00–22(23)00
Recoltarea IV	ora 22–23	Recoltare	între ora 22(23)–6,00

Metodele de calculare a parametrilor controlului glicemic (5)

I. *GLICEMIA MEDIE (GM)*

Definiţie: Reprezintă media a cel puţin 9 glicemii din cursul unei zile. Pentru interpretare tabel. III 4.6. B.

II. *VALOAREA M*

Definiţie: Este un indice cantitativ care exprimă deviaţiile glicemiilor (mai multe determinări în cursul unei zile) faţă de o valoare standard stabilită arbitrar. SCHLICHTKRULL care a iniţiat „valoarea M" în 1965 a propus standarul de 120. Ulterior a fost modificat de SERVICE şi col. prin valoarea de 80.

Calcul ● Se preia media glicemiilor (GM) din calculul anterior,
● Se introduce în formula

$$M = 10\left(\log\frac{GM}{80}\right)^3$$

Interpretare GM şi M indică gradul decompensării metabolice a DZ (tabel III. 4.6. B).

III. *VALOAREA GLICEMICA (VG)*

Definiţie

Indice cantitativ care exprimă gradul controlului diabetului zaharat. (A nu se confunda cu valoarea glicemiei).

Calcul

- Se vor lua în calcul 9 valori ale glicemiilor din cursul unei zile.
- Se apreciază glicemia maximă (Gm) şi glicemia minimă (Gmm).
- Se calculează media glicemiilor sau glicemia medie (GM)
- Datele obţinute se introduc în formula următoare:

$$VG\ (mg/dl) = GM + \frac{Gmx - Gmn}{2}$$

Interpretare

● VG indică gradul compensării metabolice a DZ conform valorilor din tabelul III.4.6. B.

IV. *MAGE (media amplitudinii excursiilor glicemice)*

Definiţie: Indice cantitativ care exprimă media amplitudinilor a trei excursii glicemice pe zi, timp de două zile, raportat la deviaţia standard.

Calcul. ● Se calculează deviaţia standard a mediilor glicemice conform formulei:

$$ES = \sqrt{\frac{1}{n}\sum (G_{1-n} - GM)^2}$$

unde

n = numărul determinărilor,
Σ = simbolul sumei,
G_{1-n} = valoarea glicemiilor de la 1 – n;
GM = glicemia medie

● Se analizează segmentele excursiilor glicemice timp de două zile consecutive. O excursie glicemică este formată din două segmente: ascendent și descendent sau descendent și ascendent (fig. III.4.2.). Se vor lua în considerație doar excursiile glicemice în care ambele segmente depășesc valoarea unei deviații standard. Media aritmetică a creșterilor sau descreșterilor dintre segmentele excursiilor și deviația standar reprezintă MAGE.

Interpretare:

● MAGE indică instabilitatea DZ prin evaluarea variațiilor glicemice în cursul unei zile (instabilitate nictemerală) conform valorilor din tabelul III.4.6. B.

● Cauza principală a acestui tip de instabilitate este de regulă o „insuficiență" insulinică imediat postprandial și un „exces" insulinic tardiv postprandial. Aceasta denotă imposibilitatea adaptării aparatului insular (și) sau contrainsular la necesitățile care se pot modifica din moment în moment.

Exemplificare: conform datelor din figura III.4.2.

● Deviația standard a mediilor glicemice din prima zi este de 62 iar din a doua zi 74.

● Se vor lua în calcul trei segmente descendente deoarece direcția calculului este determinată de sensul primului segment valabil care în cazul nostru este descendent. Astfel:

● Primul segment (descendent) al primei excursii glicemice este de la 333 la 208 mg/dl. Diferența de 125 mg/dl este mai mare decît o deviație standard. Segmentul ascendent urcă de la 208 la 322 mg/dl; diferența de 114 mg/dl este de asemenea mai mare decît o deviație standard, dar nu intră în calcul datorită direcției sale ascendente.

● Următoarea scădere glicemică de la 322 la 287 mg/dl este de 35 mg/dl fiind deci mai mică decît o deviație standard motiv pentru care nu va intra în calcul.

● Următorul segment descendent pleacă de la 432 la 137 cu o diferență de 295 mg/dl;

● Cel de al treilea segment descendent al primei zile (272 la 156 mg/dl) furnizează o diferență de 116 mg/dl.

● Se va proceda tot așa în cazul celei de a doua zi cînd deviația standard este de 74. Valorile care intră în calcul sînt:

Ziua	Segmentul		Amplitudinea excursiei glicemice: P—S (mg/dl)	Deviația standard
	Plecare (P)	Sosire (S)		
I.	333	208	125	
	432	137	295	62
II.	272	156	116	
	316	173	143	
	322	196	126	74
	374	42	332	
	228	79	149	
Total;			1.286	

● MAGE adică „media amplitutidiuilor excursiilor glicemice" este:

$$MAGE = \frac{1286}{7} = 184$$

V. *MODD (mean of daily differences)*

Definiție: Indice cantitativ care exprimă numeric fluctuațiile glicemiei, în 2 zile succesive dar la aceeași oră.

Calcul

● Se fac dozări glicemice în cadrul unui profil glicemic intensiv (tabel 4.6. C), timp de două zile succesive. Condițiile esențiale pentru un calcul corect sînt: recoltările de sînge să se facă la aceleași ore iar dieta, dozele de insulină și regimul de activitate fizică să fie constante.

● Se face media diferențelor dintre valorile perechi (MODD = mean of daily differences). Valorile normale și patologice sînt în tabelul III.4.6. B.

Interpretare

● MODD indică instabilitatea DZ prin evaluarea diferențelor variațiilor glicemice — la aceeași oră dar în două zile succesive. Este vorba deci de instabilitatea echilibrului glicemic internictemerală („de la o zi la alta").

● Cauza acestui tip de instabilitate nu se cunoaște. Ar putea fi vorba de variația secreției insulinei și a efectului său asupra ficatului și altor țesuturi.

● Se consideră că evaluarea glicemiei la 80′ după micul dejun două zile succesive ar fi suficientă în aprecierea MODD.

VI. *CONCLUZII PRACTICE*

● Echilibrul glicemic se evaluează atît prin parametrii ce indică decompensarea metabolică cît și prin parametrii ce indică instabilitatea metabolică.

● Decompensarea echilibrului glicemic este ilustrată de glicemia medie (GM), valoarea M și valoarea glicemică (VG).

● Instabilitatea glicemică este indicată de MAGE (relevă instabilitatea în cadrul aceleiași zile) și MODD (relevă instabilitatea de la o zi la alta).

● Evaluarea corectă presupune calcularea simultană a GM, M, MAGE și MODD.

● MAGE și MODD pot evolua simultan sau relativ independent atît unul față de celălalt cît și față de GM și M.

● Prin calcularea acestor parametri se obțin următoarele situații:

DZ decompensat dar stabil
GM↑ și M↑; MAGE și MODD↓
DZ decompensat cu instabilitate totală
GM↑, M↑, MAGE↑, MODD↓
DZ decompensat cu instabilitate NICTEMERALĂ
GM↑, M↑, MAGE↑, MODD↓
DZ decompensat cu instabilitate INTERNICTEMERALĂ
GM↑, M↑, MAGE↓, MODD↑.

● **Parametrii de decompensare și instabilitate glicemică sînt indispensabili în programul terapeutic. Se va reține faptul că ei reflectă modificările *recente* (24—48 h) care nu sînt surprinse de HbAiC, aceasta ilustrînd doar decompensarea cronică, fără a se referi la instabilitate.**

• Parametrul cel mai fidel al echilibrului glicemic este glicemia, care trebuie urmărită de mai multe ori pe zi, pre și postprandial, eventual chiar și noaptea, în funcție de tipul DZ (tabelul III. 4. 6. C). În funcție de posibilități, se recomandă automonitorizarea glicemică la domiciliu, ale cărei beneficii, pentru bolnav, sînt foarte mari. Monitorizarea glicemică permite evaluarea controlului pe perioade scurte sau lungi. Pentru aceasta va fi necesar să calculăm: parametrii decompensării glicemice (valoarea M, glicemia medie, valoarea glicemică) și parametrii instabilității glicemice (media amplitudinilor excursiilor glicemice și media diferențelor zilnice) (tabele III. 4. 6. D și figura III. 4. 2.). Rezultatele obținute permit etichetarea

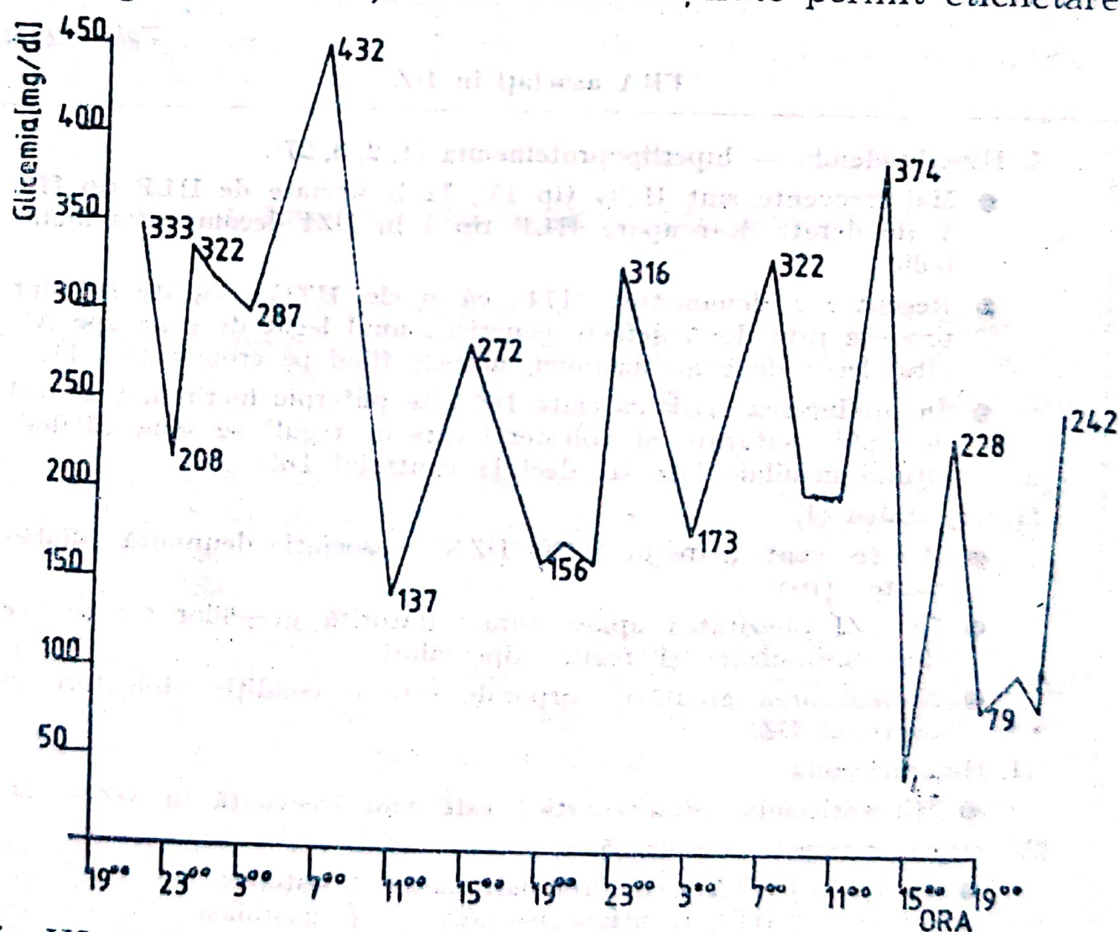


Fig. III.4.2. **Reprezentarea grafică a variației nictemerale și internictemerale a glicemiilor la normali și în diabetul zaharat (5)**

echilibrului, a dezechilibrului sau a instabilității diabetului zaharat;

• Glicozuria este un parametru infidel al echilibrului glicemic și care nu are valoare independentă. El va fi acceptat doar în scop de orientare și numai după ce s-a evaluat pragul renal al glucozei;

• Cetonuria reflectă cetoacidoza, fiind deci un martor al decompensărilor foarte severe;

• Hb A_{1c} este martorul cel mai fidel al hiperglicemiei cronice din ultimele 60 zile.

C. *EVIDENȚIEREA FRA ASOCIAȚI*

La orice diabetic, se vor face investigații pentru evidențierea FRA asociați, redați în tabelul III. 4. 7. O parte din ei, așa cum rezultă din tabelul III. 4. 4, sînt martori ai controlului DZ.

Tabel III.4.7.

FRA asociați în DZ

I. Hiperlipidemia — hiperlipoproteinemia (1, 2, 3, 27).
- Mai frecvente sînt HTG tip IV, II B urmate de HLP tip III, V (moderat). Rar apare HLP tip I în DZI decompensat metabolic.
- Recent s-a demonstrat (174) că unele HTG asociate DZ sînt produse prin două defecte genetice: unul legat de gena apo AI, altul legat de gena insulinei, ambele fiind pe cromozomul 11.
- În producerea HLP asociate DZ este puternic incriminat abuzul de lipide saturate și colesterol care de regulă se sumează deficitului insulinic (atenție deci la controlul DZ)

II. Obezitatea (4)
- Mai frecvent apare în DZN (DZNO) asociație denumită „diabezitate" (165)
- În DZI obezitatea apare numai datorită greșelilor terapeutice (hiperinsulinizare și regim hipercaloric).
- Normalizarea greutății corporale este o condiție obligatorie în controlul DZ.

III. Hiperuricemia
- Hiperuricemia asimptomatică este mai frecventă în DZNO (4)

IV. Hipertensiunea arterială (5)
- În DZI:
  - HTA secundară nefropatiei } sistolică +
  - HTA esențială asociată } diastolică
  - HTA predominant sistolică datorită macroangiopatiei

Tabel III. 4.7. (continuare)

• În DZN :	HTA esențială asociată (sistolică + diastolică) HTA obezității simple (sistolică + diastolică) care se reduce prin scădere ponderală HTA predominant sistolică datorată macroangiopatiei (aterosclerozei)
V. Factorii psihosociali :	
• Stresul specific diabeticilor (produs de teama bolii, a tratamentului, complicațiilor) cît și problemele de inserție socială, profesională sau familială pot fi considerate ca FRA.	

D. *EVIDENȚIEREA FACTORILOR DE RISC DIABETOGEN*

Redăm în tabelul III. 4. 8. A., factorii de risc diabetogen. Depistarea lor la fiecare diabetic aflat în observație — în funcție de posibilități — trebuie să fie cît mai completă. Ea are o importanță deosebită în profilaxia primară a DZ. Vor fi analizați și factorii implicați în decompensările metabolice (tabel III. 4. 8. B).

III. 4. 4. PROFILAXIA DIABETULUI ZAHARAT

Profilaxia diabetului zaharat se realizează în trei etape:

• Profilaxia primară: depistarea factorilor de risc diabetogen (tabel III. 4. 8) și a cauzelor, însoțită de corectarea sau eradicarea lor.

• Profilaxia secundară: depistarea activă și precoce a DZ și STG, urmată de un tratament corect pentru realizarea echilibrului metabolic descris în cadrul controlului DZ (§ III. 4. 3. B). Se consideră ca foarte importantă evidențierea în această etapă a FRA care vor fi corectați sau eradicați. STG nu beneficiază de măsuri terapeutice speciale, exceptînd dieta, cu evitarea glucidelor rafinate, în cadrul unui aport caloric care să mențină o greutae corporală normală.

• Prolifaxia terțiară: depistarea activă și precoce a complicațiilor DZ este de fapt parte integrantă a profilaxiei secundare a aterosclerozei.

Din punct de vedere practic prezintă interes următoarele aspecte:

Tabel III.4.8. A

SUBIECŢI CU RISC DIABETOGEN CRESCUT

I. Indicatori nongenetici

Condiţia clinică	Indice de probabilitate (%)
1. Glicozurie întîmplătoare	
● 3 + sau 4 +	80
● 1 + sau urme (<40 ani)	30
● 1 + sau urme (>50 ani)	80
2. Patologie obstetricală	
● Avorturi repetate, feţi morţi, mortalitate neonatală, malformaţii fetale	70
● Disgravidie tardivă	70
● Macrozomie fetală (>4 kg)	75
● Glicozurie de sarcină	30
● Diabetul gestaţional	90
3. Hipoglicemie postprandială + din DZ familial*	60
4. Obezitate + DZ familial*	
● Sub vîrsta de 40 ani	30–40
● După vîrsta de 40 ani	60–85
5. Ateroscleroză prematură (pînă la vîrsta de 50 ani)	
● Cardiopatie ischemică	60
● Accident cerebrovascular	75
● Ateroscleroză obliterantă	75–90
6. Acnee recurentă sau carbuncul după adolescenţă	50
7. Probleme oftamologice	
● Tulburări de refracţie variabile, schimbare frecventă a ochelarilor, vedere ca prin ceaţă	
● Cataractă senilă înaintea vîrstei de 50 ani	
● Hemoragie retiniană sau în vitros	
8. Neuropatie periferică inexplicabilă după 50 ani	
● Dureri retrooculare unilaterale, paralizia nervilor cranieni III şi VI (produce strabism extern sau intern)	50
● Anestezia bilaterală a picioarelor şi/sau ulceraţie nedureroasă	50
9. Glicozurile renală	65–70
10. Sechelele glicozuriei	
● Vulvovaginită	
● Balanită	
11. Anomalii metabolice sau imunologice	50
● Gută şi / sau hiperuricemie	
● Hipertrigliceridemie	
● Anticorpi anticelule insulare pozitivi (risc pentru DZI)	

* DZ familial = prezenţa DZ la rudeniile de gradul I.

Tabel III.4.8. A. (continuare)

II. Indicatori genetici (44)

1. Pentru DZI: • Fratele monozigot al unui diabetic (DZI) • Fratele unui DZI: cu identitate de HLA (ambii haplotipi sau un singur haplotip) sau fără comunitate de haplotip • Descendenții unui DZI 2. Pentru DZN: • Fratele geamăn monozigot al unui DZN • Rudeniile de gradul I. ale unui DZN • Mama unui macrosom (>4 kg) • Membrii unui grup rasial sau etnic care au un risc crescut pentru DZN • Obezitatea

Tabel III.4.8. B.

Factori de risc pentru decompensările metabolice acute (42)

1. Infecțiile acute și cronice 2. Stresul psihic 3. Greşelile terapeutice: supra/subdozajul insulinei sau al hipoglicemiantelor orale 4. Nerespectarea regimului alimentar 5. Eforturi fizice excesive sau sedentarism 6. Suprasolicitări la locul de muncă 7. Endocrinopatii 8. Hepatopatii cronice 9. Instabilitatea DZ prin factorii imunologici

• Depistarea DZ, STG și a factorilor de risc diabetogen, acțiune care poate fi efectuată în cadrul investigațiilor epidemiologice populaționale sau în focarele de risc diabetogen crescut. Acestea sînt familiile diabeticilor și obezilor. Metodologia depistării constă în dozarea glicemiei bazale sau efectuarea TTGO;

• Tratamentul obezității, care în prezent este singura măsură eficientă în profilaxia primară a DZ.

Deși s-a demonstrat la rudeniile de gradul I, ale bolnavilor cu DZI, creșterea titrului anticorpilor anticelule insulare, anomalie care precede cu mulți ani instalarea DZ (189), pînă în prezent nu s-a găsit remediul profilactic. La modul general se recomandă acestor subiecți și de fapt tuturor subiecților cu risc diabetogen crescut o dietă prin care să se prevină obezitatea, asociată cu un regim crescut de activitate fizică.

III. 4. 5. TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Tratamentul DZ este de o complexitate extraordinară. Subiectul nu poate fi redat în această lucrare decît într-o manieră sintetică (tabel III. 4. 9). De fapt el a fost abordat în

Tabel III.4.9.

Principiile tratamentului DZ (3, 42)

I. Obiectivul major al tratamentului este controlul DZ (tabel III.4.4., III.4.5., III.4.6.)
II. Metodele de tratament: dieta (D) + cultură fizică (CF) + medicația
III. În DZI: insulinoterapia obligatorie + D + CF
IV. În DZN:
- D + CF
- D + CF + medicație hipoglicemiantă orală (biguanide: Meguan sau Buformin; Sulfonilureice: Tolbutamid, Maninil, Clorpropamid). În DZNO se preferă biguanide. Biguanidele și sulfanilureicele pot fi asociate. Pentru perioade scurte (3—6 săptămîni) se poate administra insulina singură sau asociată cu hipoglicemiantele orale.

V. Vor fi tratați ceilalți FRA asociați:
- HL—HLP: dietă (conform tabelului III.2.7) + medicație (nu se administrează acid nicotinic)
- Obezitatea: regim hipocaloric — Greutatea corporală normală trebuie să fie un obiectiv permanent în tratamentul DZ.
- HTA: a se vedea § III.5. Se va manifesta prudență față de diureticele tiazidice (hiperglicemiante) betablocantele neselective (împiedică redresarea din hipoglicemiile iatropene; în timp epuizează pancreasul beta insular) și blocantele canalelor de calciu (hipoglicemiante)
- Fumatul trebuie combătut cu toată hotărîrea
- Stresul psihic și ceilalți factori psihosociali vor fi ameliorați la nevoie chiar cu ajutorul psihologului și psihiatrului.

VI. Creșterea aderenței la tratament și menținerea ei la cote înalte este o condiție fundamentală a unui control eficient.

monografii românești recente (3, 42, 190). Dorim să precizăm că obiectivul major al tratamentului DZ este realizarea unui control metabolic cît mai eficient, pe cît mai multe linii pe o durată cît mai lungă, cu evitarea decompensărilor hipo sau hiperglicemice. Aceasta presupune un cadru organizatoric care să permită dispensarizarea cronică a diabeticilor. În cadrul acestei dispensarizări, o atenție deosebită trebuie acordată educației sanitare a bolnavilor, conform

aforismului: „diabeticul care știe multe, trăiește mai mult" (192).

Credem că atitudinea cea mai corectă, urmată de eficiența cea mai ridicată în terapia diabeticilor, este obținută în cazul în care fiecare diabetic ar fi inițial tratat în colaborare cu diabetologul. Aceasta va diagnostica forma de boală, va stabili regimul dietetic, tipul de tratament hipoglicemiant și dozele necesare. Medicului practician (internist, generalist) îi revine sarcina dispensarizării corecte.

III. 5. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

III. 5. 1. GENERALITĂȚI

Conform recomandărilor inițiale ale OMS (1956 și 1962), variațiile tensiunii arteriale la om se delimitează astfel (73):

• Hipertensiunea arterială; valori sistolice-diastolice > 160/95* (o singură măsurare în orto sau clinostatism);

• Normotensiune: valori < 140/90;

• „Borderline", valori între 140—160 (sistolice) și 90—95 (diastolice).

Ulterior aceste valori au fost corectate în funcție de vîrstă (73):

• Hipertensiune arterială: a) la vîrsta de 17—60 ani: valorile tensiunii arteriale > 160/95; b) la vîrsta peste 60 ani valorile tensiunii arteriale > 175/95.

• Normotensiune: a) vîrsta 17—40 ani: < 140/90; b) vîrsta 41—60 ani: < 150/90; c) vîrsta > 60 ani < 160/90.

• HTA „de graniță" („Borderline") între valorile redate anterior.

Aceste valori sînt stabilite în mod arbitrar, deoarece nu există o linie de demarcație netă între normo și hipertensiune. Limitele indicate reprezintă defalcarea în funcție de riscul cardiovascular (69).

Clasificarea HTA se face în funcție de mai mulți parametri redați în tabelul III. 5. 1. Clasificarea „etiologică" este pe cale de a fi abandonată (72) deoarece poate fi aplicată doar la bolnavii la care se practică mai multe baterii de teste pentru confirmarea sau infirmarea formelor secundare. Aplicabilitatea

* Toate valorile sînt exprimate în mmHg. Transformarea lor în Kilopascali (KPa) se face prin divizarea cu 7,5 (71).

Tabel III.5.1.

Clasificările uzuale ale HTA

A) *CRITERIUL ETIOLOGIC (72, 73, 75, 180)*

I — HTA esențială
II — HTA secundară
1. Renală
2. Endocrină
3. Neurogenică
4. Cardiovasculară
5. Alte cauze

B) *CRITERIUL SFIGMOMANOMETRIC (69)*

I — HTA sistolică
II — HTA sistolică și diastolică
1 — Cauze necunoscute: HTA esențială
2 — Renală
3 — Endocrină
4 — Neurogenă
5 — Alte forme de HTA

C) *STADIILE HTA (OMS 1978 cit. 84): Clasificarea stadială*

- Stadiul I: fără modificări organice
- Stadiul II: cel puțin un semn din: hipertrofie ventriculară stîngă, proteinurie și/sau creșterea concentrației, creatininemiei, îngustare generalizată sau focală a arterelor retiniene.
- Stadiul III: cu suferințe de organ: hemoragie cerebrală, cerebel, trunchi cerebral, encefalopatie hipertensivă, insuficiență ventriculară stîngă, la examenul fundului de ochi: hemoragii, exsudate cu sau fără edem papilar. Alte manifestări posibile în acest stadiu: tromboză intercraniană, angina pectorală, infarct miocardic, anevrisme vasculare disecante, arteriopatie oclusivă, insuficiență renală

D) *CLASIFICAREA ÎN FUNCȚIE DE TA DIASTOLICĂ (83)*

- Clasa I: HTA moderată (mild): TA: 90—104 mm Hg
- Clasa II: HTA medie: TA: 105—114 mm Hg
- Clasa III: HTA severă: TA: > 115 mm Hg

practică mai mare are clasificarea „sfigmomanometrică“ (69), în special de cînd s-a demonstrat că și HTA sistolică este FRA. Ambele clasificări se pretează la defalcarea HTA în cele patru stadii evolutive (I—IV) (74—76, 84). În funcție de valorile tensiunii arteriale diastolice se disting cele trei clase de severitate (83) care au o mare aplicabilitate practică mai ales dacă se corelează cu modificările oftalmoscopice, electrocardiografice, urinare și ale funcției renale (73).

In descrierea HTA se mai utilizează următorii termeni:

• HTA malignă este o formă evolutivă gravă cu presiune diastolică > 140, edem papilar, exsudate și hemoragii retiniene. Toate celelalte forme sînt HTA non-maligne. Nu se recomandă termenul de benign, deoarece și în aceste forme de HTA speranța de viață este redusă (69, 84).

• HTA accelerată indică o creștere recentă a tensiunii arteriale, peste nivelul hipertensiv anterior, cu modificări vasculare severe la examenul oftalmoscopic, dar fără edem papilar (69);

• HTA labilă reprezintă creșterea episodică a tensiunii arteriale (69); unii o consideră „HTA de graniță" (69) sau o manifestare a sindromului hiperkinetic cardiovascular (74);

• HTA complicată se referă la oricare formă de HTA la care este prezentă una sau mai multe din următoarele manifestări: insuficiența cardiacă congestivă, aritmii cardiace, angina pectorală, infarct miocardic acut sau vechi, accident vascular cerebral și anevrism arterial (prezente sau în antecedente) (73).

III. 5. 2. SEMNIFICAȚIA RISCULUI ATEROGEN

Frecvența HTA la populația adultă este de aproximativ 25%, din care 95% sînt bolnavi cu HTA esențială, și 70% HTA moderată (mild). HTA sistolică a vîrstnicilor apare la 25—30% din populația în vîrstă peste 75 ani (72, 81, 85, 86). Prevalența HTA este mai mare la bărbați. Frecvența HTA diastolică crește corelativ cu vîrsta pînă în deceniul 5, apoi se menține în platou, în timp ce, la HTA sistolică, creșterea prevalenței este continuă, chiar și după 75 ani (HTA sistolică a vîrstnicilor) HTA este unul din cei mai agresivi FRA din patologia umană. Afirmația este valabilă atît pentru FRA sistolică cît și pentru cea diastolică ambele avînd atributul de FRA independent. De fapt Comitetul de Experți OMS consideră HTA ca un factor de risc major al cardiopatiei ischemice și al bolii cerebrovasculare, pe baza relației de cauzalitate stabilită între ele (17). Aterogenitatea HTA este explicată prin mecanismele redate în tabelul II. 9., dar estimarea ei se face indirect prin parametri epidemiologici de prevalență și incidență a organopatiilor aterosclerotice, ce însoțesc populațiile hipertensive. Tre-

buie să precizăm că mortalitatea și morbiditatea crescută a hipertensivilor nu se datorește numai aterosclerozei, ci aceasta se explică și prin arterioloscleroză (hialinoza arterialelor) și/sau arteriolonecroza (necroza fibrinoidă a mediei ce apare în special în HTA malignă (79, 185). Leziunile renale, atît de frecvente la hipertensivi au ca substrat tocmai aceste leziuni arteriolare (nefroangioscleroza benignă și malignă). În sfîrșit, HTA facilitează nu numai aterogeneza ci și precipitarea apariției organopatiilor aterosclerotice în special cardiopatia ischemică și boala cerebrovasculară (20, 72).

Mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară la hipertensivi crește concordant cu valorile tensionale. Astfel, rata mortalității la valori tensionale de 160/100 este de trei ori mai mare decît la valoarea de 130/85 (68). Cea mai mare rată a mortalității se înregistrează la valori terminale diastolice > 110 mmHg, în special dacă boala are o lungă durată (72).

Cercetările prospective au evidențiat două fenomene importante:

• În primul rînd că HTA moderată (mild) este FRA, în rîndul ei înregistrîndu-se o mortalitate și morbiditate cardiovasculară de 2,5 ori mai mare decît la normotensivi (80);

• În al doilea rînd că HTA sistolică (izolată) este FRA major pentru accidentele vasculare cerebrale și infarctul miocardic, mai ales la femeile vîrstnice (85, 86).

Deși HTA este considerată cu FRA independent, aterogenitatea sa se explică și prin frecvența asociată cu obezitatea, DZ, hiperinsulinismul, HLP, fumatul, consumul de alcool și stresul psihic. Această asociere amplifică riscul, uneori într-o manieră exponențială (72).

Referitor la rolul HTA în predicția organopatiilor aterosclerotice, studiul de la Framingham relevă parametri de incidență crescuți în cazul cardiopatiei ischemice, infarctului cerebral aterotrombotic, claudicației intermitente și insuficienței cardiace congestive. Incidența este direct proporțională cu valorile tensiunii ateriale (72).

III. 5. 3. EVALUAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Evaluarea HTA, corelativ cu aterogeneza, se efectuează în mai multe etape: a) evidențierea și diagnosticul HTA, b) depistarea factorilor de risc hipertensiv, c) evidențierea FRA asociați.

Frecvenţa crescută a HTA impune adoptarea unor măsuri de detectare permanentă şi la toate nivelele populaţionale. Se estimează că în ţările dezvoltate, 70% din populaţia adultă vine în contact cu medicul o dată pe an. În acest caz, indiferent de specialitate sau instituţie, se va măsura tensiunea arterială, cu ocazia fiecărui examen medical. Condiţiile unei bune măsurători sînt redate în tabelul III. 5. 2. Secvenţele evidenţierii şi diagnosticului HTA sînt următoarele.

Tabel III.5.2.

Tehnica măsurării corecte a TA la adulţi (181)

I. *Condiţii legate de aparatură*

- Se preferă manometru cu mercur; cel aneroid trebuie calibrat la fiecare 6 luni
- Manşeta pentru adulţii normoponderali: 12,5 cm
- Manşeta pentru adulţii obezi: 14 cm

II. *Condiţii legate de subiect*

- Circumstanţe: se evită cafeaua (—1 h), fumatul (—15′), medicaţia adrenergică şi zgomotul în încăpere.
- Poziţia: şezîndă (ambulatoriu), culcată sau ortostatism.

III. *Tehnica măsurării propriu-zise*

- Manşeta se aplică astfel ca partea sa de cauciuc să acopere cel puţin 2/3 din lungimea şi circumferinţa braţului; îmbrăcămintea să nu compreseze braţul
- Se va palpa artera brahială (2 cm sub marginea inferioară a manşetei) înainte de aplicarea stetoscopului
- Umflarea manşetei se face rapid la 20—30 mm Hg peste presiunea la care a dispărut pulsul radial
- Decomprimarea manşetei cu viteza de 3 mm Hg/sec.
- Presiunea sistolică = apariţia zgomotelor arteriale
- Presiunea diastolică = dispariţia zgomotelor arteriale
- Se vor face trei măsurători consecutive la interval de 1 minut (atît în clino cît şi în ortostatism); Se va reţine ultima citire (nu media!). Dacă variaţia citirilor este peste 10 mm Hg, se va face o nouă măsurare.
- Atenţia la gaura ascultatorică, la bradicardici şi la cei cu alte tulburări de ritm.

• *Evidențierea HTA* se face prin măsurători inițiale, urmate de confirmarea creșterii sau a normalizării ei.

Măsurarea inițială a TA, care se va efectua la fiecare examinare medicală (din orice specialitate și la orice eșalon), sau epidemiologică, evidențiază următoarele situații (83, 87):

• TA diastolică < 90 mmHg $=$ subiectiv normotensiv în absența TA sistolice crescute;

• TA diastolică > 115 mmHg constatare urmată imediat de investigații în scop diagnostic;

• TA diastolică 106—115 mmHg necesită confirmare, se verifică timp de o lună;

• TA diastolică 95—105 mmHg necesită confirmare timp de o lună. Valori > 100 mmHg indică necesitatea explorărilor diagnostice și tratament. Valori < 100 mmHg indică noi măsurători ale TA, timp de 3 luni, cînd se obțin fie valori > 95 mmHg (vîrsta < 35 ani) trebuie confirmată, timp de o lună. ceea ce impune noi măsurători ale TA timp de încă 3 luni. Dacă valorile TA diastolice sînt > 95 mmHg se efectuează teste de diagnostic și se instituie terapia. Dacă valorile sînt < 95 mmHg se efectuează controlul TA, la interval de 6 luni;

• TA sistolică > 160 mmHg (la orice vîrstă) sau > 150 mmgHg (vîrsta < 35 ani) trebuie confirmată, timp de o lună.

Confirmarea TA se face prin 3 controale, efectuate la intervale de 1—3 luni, în funcție de valorile TA, conform indicațiilor redate anterior. La fiecare control se efectuează trei măsurători ale TA și se ia în considerare media. Dacă media a cel puțin două controale succesive $\geq$ 95 mmHg, se consideră confirmarea HTA. Precizăm că labilitatea tensională „per se“ nu este asociată cu scăderea riscului cardiovascular (83).

• *Diagnosticul HTA.* Orice bolnav cu HTA confirmată sau cu valori inițiale ale TA diastolice $\geq$ 115 mmHg trebuie supus explorării în continuare, pentru a se putea stabili o conduită terapeutică adecvată. Explorările vizează coafectarea viscerală și evidențierea eventuală a unei boli primare (HTA secundare) (tabel III. 5. 3.).

Tabel III.5.3.

Diagnosticul HTA: indicații orientative

A. *TESTE DE LABORATOR (69)*

I. Explorări cvasiobligatorii la orice hipertensiv: examen de urină (densitate, proteinurie, hematurie, glicozurie, sediment, bacterologic), electroliți plasmatici, creatininemie, ECG, oftalmoscopie, ecocardiografie, radioscopie (grafie) toracică, explorarea altor FRA (DZ, hiperuricemie, HL—HLP, hiperinsulinism).

II. Explorări screening pentru HTA secundară mai frecvente;

- HTA renovasculară: urografie, nefrogramă izotopică, ecografie
- Feocromocitom: în urină/24 h se vor doza: creatinina și catecolaminele + catecolamine plasmatice
- Sindrom CUSHING: testul de supresie la dexametazonă

B. *EVALUAREA ORGANOPATIILOR „ȚINTĂ" ÎN HTA (180)*

I. *Modificările fundului de ochi**

- Gradul I: îngustarea lumenului arteriolar + accentuarea reflexului lor
- Gradul II: îngustarea arteriolară, accentuarea reflexului cu aspect de „sîrmă de cupru" (arterioloscleroză) + fenomenul încrucișării (semnul SALUS GUNN: comprimarea venelor la încrucișarea cu arterele)
- Gradul III: Idem gradul II + hemoragii și/sau exsudate
- Gradul IV: Idem III + edem papilar

II. *Sistemul nervos central*
- Atacuri ischemice tranzitorii
- Semne de focar
- Accident vascular cerebral (hemoragic sau aterotrombotic)

III. *Cord:*
- Hipertrofie ventriculară stîngă
- Dilatația inimii stîngi
- Insuficiență ventriculară stîngă

IV. *Rinichi*
- Scăderea capacității de concentrare
- Scăderea fluxului sanguin renal
- Scăderea ratei filtratului glomerular
- Insuficiență renală

* Clasificarea KEITH—WAGENER.

B. *DEPISTAREA FACTORILOR DE RISC HIPERTENSIV*

Factorii de risc hipertensivi sînt redați în tabelul III. 5. 4. Depistarea lor trebuie să însoțească orice diagnostic de HTA, făcînd parte din programul profilactic. O parte din ei sînt FRA independenți.

C. *EVIDENȚIEREA FRA ASOCIAȚI*

HTA se asociază mai frecvent cu FRA redați în tabelul III. 5. 4. B. ceea ce amplifică aterogenitatea. Fenomenul este cuantificat în anexa XIV. Între cele mai importante asociații morbide, cu semnificație aterogenă, sînt cele dintre „HTA—DZ"

Tabel III.5.4. A

Factorii de risc hipertensiv (17, 72)

I. Agregarea familială prezentă; Markeri probabili pentru HTA:
• Creșterea eliminării urinare a Kalikreinei
• Creșterea concentrației Na în leucocite
II. Creșterea consumului de sodiu
III. Obezitatea
IV. Stresul psihic
V. Tahicardia
VI. Consumul crescut de alcool
VII. Creșterea concentrației de cadmiu, plumb, zinc, în apa potabilă
VIII. Utilizarea auticoncepționalelor
IX. TA la limita superioară a normalului

Tabel III.5.4. B

FRA asociați mai frecvent cu HTA

I. Obezitatea, patoalimentație abuzivă
II. HL—HPL
III. DZ (în special DZNO)
IV. Fumatul
V. Sedentarismul
VI. Stresul psihic și tipul comportamental A
VII. Consumul crescut de alcool
VIII. Utilizarea anticoncepționalelor
IX. Hiperinsulinismul

și HTA—obezitate". Adeseori este prezentă chiar tripla asociere „HTA—DZ (tip 2)—obezitate", la care se adaugă HLP (tip IV sau II b). O semnificație aparte are asocierea frecventă a HTA cu hiperinsulinismul, deoarece, așa cum s-a arătat în §III. 4. acesta este FRA independent (68, 69, 88—91).

III. 5. 4. PROFILAXIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Profilaxia HTA se realizează în două etape: a) profilaxia primară și b) profilaxia secundară.

A. *PROFILAXIA PRIMARĂ*

Cuprinde două aspecte: depistarea factorilor de risc hipertensiv și a cauzelor lor, urmată de ameliorarea și/sau eradicarea lor.

FRH sînt redați în tabelul III. 5. 4. A. Depistarea lor se va face: la orice hipertensiv diagnosticat în „focare hipertensive" (agregare familială a HTA, a organopatiilor aterosclerotice sau a altor FRA), la toți subiecții care se prezintă pentru consult medical sau cu ocazia investigațiilor epidemiologice. O atenție specială trebuie acordată factorului genetic, consumul de sare, obezității, consumului de alcool, stresului psihic, creșterii frecvenței bătăilor cardiace. Asocierea lor crește riscul hipertensiv;

• C o n s u m u l   c r e s c u t   d e   s a r e este factorul de risc cel mai puternic asociat cu HTA, fapt demonstrat în multiple investigații epidemiologice. Necesarul de Na*/24 h nu ar trebui să depășească un gram (44 mEq) sau 2,5 gr ClNa, dar consumul zilnic de 2—3 gr (88—132 mEq Na sau 5—7,5 gr ClNa este considerat rațional. Anchetele alimentare, în cadrul studiilor epidemiologice, stabilesc în populația generală, un consum care ajunge la 3,4—4,5 gr Na/24 h (150—200 mEq Na sau 8,8—11,7 gr ClNa) și chiar mai mult (15 gr (ClNa/24 h). Frecvența HTA în populația generală crește direct proporțional cu consumul de Na. Astfel, în sudul Japoniei la un con-

* 1 gr Na = 44 mEq Na = 2,5 gr ClNa
1 gr ClNa = 17 mEq Na = 0,38 gr Na

sum zilnic de 14 gr ClNa corespunde o prevalență a HTA de 21%; aceasta crește la 38% în nordul țării, unde consumul este de 26 gr ClNa/zi. Prevalența cea mai scăzută a HTA este la populațiile care au un consum de NaCl < 3 gr/zi, fără a fi obezi sau sedentari. Se poate afirma că reducerea consumului de ClNa la 5 gr/zi duce la scăderea TA diastolice cu 4 mmHg. În sens invers acționează excesul de sare în alimentație: fiecare gram de sare consumat în plus față de necesarul zilnic produce o creștere a TA diastolice cu 0,8 mmHg (17, 72, 83).

Pe baza acestor date se recomandă, în scop profilactic, un consum de sare care să nu depășească 5 gr/zi (2 gr Na sau 88 mEq Na);

• Factorul genetic se poate estima prin prezența HTA la rudeniile de gradul I ale unui hipertensiv. Încă nu s-a evidențiat un marker subclinic al HTA deși se pare că anomaliile fluxului Na^+/K^+ eritrocitar au caracter predictiv în apariția HTA (72). Demonstrarea lor ar oferi o bază profilactică clară, deoarece, la acești subiecți trebuie aplicată restricția sodată, alături de celelalte măsuri;

• Obezitatea este puternic asociată cu HTA, deoarece masa corporală este un determinant major al TA. Depistarea și tratarea ei au fost redate în § III. 3.

Obezitatea este foarte frecvent asociată cu sedentarismul care, la rîndul său, este asociat cu HTA, un motiv în plus — alături de cele prezentate în § III. 3. — pentru a fi combătută.

Se va insista asupra exercițiilor fizice izotonice care cresc consumul caloric, reduc frecvența cordului ceea ce scade TA (72);

• Consumul de alcool > 60 gr etanol/zi este asociat cu creșterea frecvenței HTA (72). Consumul de alcool ≈ 30 gr etanol/zi se asociază cu scăderea frecvenței HTA, iar la abstinenți, frecvența crește din nou. Se obține astfel, sub aspect grafic, o curbă în „U" (123, 124). Cu toate acestea, nu se indică utilizarea consumului moderat de alcool, ca mijloc de profilaxie a HTA ci, din contră, datorită multiplelor sale efecte nocive, trebuie eliminat.

• Factorii psihosociali și comportamentali asociați cu HTA sînt (138): dezavantajele sociale, stările de vigilență cronică, reacțiile particulare de apărare împotriva stresului (lupta contra situațiilor neplăcute sau stresante, creșterea efortului pentru menținerea controlului emoțional și a inserției sociale). Relația HTA cu tipul comportamental A nu

este clară (138). Pînă în prezent nu sînt standardizate metodele de ameliorare a factorilor psihosociali și comportamentali în cadrul profilaxiei primare a HTA. La subiecți la care, prezența lor este demonstrată în special dacă sînt asociați și alți factori hipertensivi, se vor lua măsuri complexe pentru ameliorarea lor.

• Tahicardia nu este un factor cauzal al HTA. Ea reprezintă o anomalie în controlul nervos al activității cordului și este considerată ca un posibil predictor al HTA. O valoare mai redusă în acest sens are TA normală diastolică dar situată la limita sa superioară (80—90 mmHg). Ambii parametri sînt corectabili prin scădere ponderală (dacă este cazul) sau prin exerciții fizice izotonice. Acestea vor fi practicate chiar dacă subiectul este normoponderal (70, 72);

• Utilizarea anticoncepționalelor se însoțește de apariția HTA la aproximativ 5% din femei, după 5 ani (70). Nu se poate ști dacă ele declanșează o HTA „de novo" sau aduc pe plan clinic o HTA preexistentă. Se manifestă prudență în recomandarea anticoncepționalelor la femeile la care sînt prezenți alți FRA sau FRA deoarece s-a constatat că acolo unde a apărut HTA și s-au abandonat anticoncepționalele, TA a revenit la normal (70). Dacă renunțarea nu este posibilă, se indică verificarea lunară a TA.

• Scăderea nivelului educațional este asociată în unele statistici cu creșterea frecvenței HTA. Aceasta s-ar explica și prin nivelul precar al cunoștințelor din domeniul educației sanitare. Se impune intensificarea măsurilor în acest sens. De fapt ele constituie metode de lucru în programele profilactice.

B. *PROFILAXIA SECUNDARĂ*

Profilaxia secundară a HTA cuprinde depistarea precoce și activă a bolii, urmată de aplicarea tratamentului.

Aspecte ale depistării HTA au fost redate în § III. 5. 2. Subliniem doar ideea că întreaga populație adultă trebuie evaluată din acest punct de vedere. Faptul că anual numai 70% din populație ia contact cu medicul, impune ca pentru restul de 30% să se efectueze investigații screening. Implementarea lor depinde de condițiile locale

Fiecare hipertensiv depistat trebuie supus în continuare măsurilor de evaluare, conform datelor din & III. 5.3., după care urmează aplicarea tratamentului. Nihilismul terapeutic în HTA, adoptat de unii autori, într-o anumită perioadă, s-a dovedit, în cele din urmă, catastrofal (92). Importantă este dispensarizarea activă, eficientă. Beneficiul programelor profilactice antihipertensive este discutat în IV.

III. 5. 5. TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

A. *GENERALITĂȚI*

Scopul tratamentului este scăderea inițială a TA diastolice sub 90 mmHg, urmată de menținerea ei la acest nivel (83) HTA sistolică izolată se tratează în funcție de circumstanțe (punctul „D"). *Obiectivul* tratamentului este scăderea mortalității și morbidității cardiovasculare și renale.

Metodele tratamentului hipotensor:

- Nonfarmacologic: dietă, cultură fizică, scădere ponderală, asigurarea biofeedbackurilor;
- Farmacologic: medicație hipotensoare.

Strategia tratamentului hipotensor este stabilită în funcție de valorile TA diastolice (gradul de severitate al HTA), de coafectarea viscerală și de existența complicațiilor.

B. *METODE NONFARMACOLOGICE*

Metodele nonfarmacologice ocupă un loc important în arsenalul terapiei hipotensoare, în special în formele moderate (mild); în formele medii sau severe, însoțesc medicația hipotensoare pe care o potențează dar nu o pot înlocui.

Dieta vizează restricția sodată: ⩽ 5 gr Cl(Na/zi) (Anexa X;)

S c ă d e r e a p o n d e r a l ă, dacă este indicată, se realizează prin dietă;

E x e r c i ț i i l e f i z i c e i z o t o n i c e cresc consumul caloric, scad frecvența cordului și TA;

A l c o o l u l se reduce la ≈ 30 gr/zi sau se recomandă abandonarea lui.

Tratamentul comportamental prin biofeed-backuri nu a intrat în uzul curent deoarece rezultatele sînt încă controversate.

Alte măsuri nonfarmacologice se referă la abandonarea fumatului, regularizarea somnului şi la destresare (69, 84).

C. METODE FARMACOLOGICE

În tabelul III.5.5. sînt redate principalele medicamente hipotensoare. Utilizarea lor se va face „în trepte". Se începe de obicei cu un singur preparat (treapta I), dar dacă nu reu-

Tabel III.5.5.

Principalele medicamente antihipertensive folosite în R.S.R. (84)

Categoria	Preparate (Cantitate de substanţă pe tabletă)	Doza zilnică uzuală	Principalele efecte secundare
DIURETICE			
Tiazidice	Nefrix (25 mg)	25—100 mg	
	Ufrix (5 mg)	5—20 mg	
Furosemid	Furantral (40 mg)	20—100 mg	hipo K, alcaloză metabolică
Acid etacrinic	Edecrin (50 mg)	50—150 mg	
Spironolactonă	Spironolactonă (25 mg)	50—300 mg	hiper K, gineco-mastie
INHIBITOARE ADRENERGICE			
Propranolol	Propranolol (10 mg, 40 mg)	30—360 mg	bradicardie, bronhoconstricţie, insuficienţă cardiacă congestivă, contraindicat la diabetici
Reserpină	Hiposerpil (0,25 mg) Hipazin (0,10 mg Rezerpină + 10 mg. Hidralazină)	0,25—1 mg	oboseală, depresie, congestie nazală, hiperaciditate gastrică
Alfametildopa	Dopegyt (250 mg)	250—2000 mg	depresie, colestază, test Coombs pozitiv
Clonidină	Clonidină (0,1 mg) Hemiton (0,075 mg; 0,3 mg)	0,1—1,2 mg	sedare, uscăciunea mucoasei bucale, constipaţie

Tvbel III. 5.5. (continuare)

Categoria	Preparate (Cantitate de substanţă pe tabletă)	Doza zilnică uzuală	Principalele efecte secundare
Guanetidină	Guanetidină (10 mg)	10—200 mg	hipotensiune ortostatică, adinamie, diaree, tulburări sexuale
VASODILATATOARE Hidralazină	Hipopresol (25 mg) Hipazin (cu rezerpină)	25—200 mg	cefalee, tahicardie, stenocardie, vărsături

Tabel III.5.6.

Strategia tratamentului antihipertensiv

A. *„TREPTELE" MEDICAŢIEI ANTIHIPERTENSIVE (83)*

TREAPTA	MEDICAŢIA
I.	Diuretic
II.	Se adaugă inhibitoare adrenergice: blocante sau metildopa sau clonidină sau reserpina
III.	Se adaugă vasodilatatoare: hidralazina
IV.	Se adaugă un alt inhibitor adrenergic: guanetidina

B. *ASPECTE METODOLOGICE*

- Se indică iniţial doze mici care se cresc apoi lent, la interval de 3—7 zile
- Schimbarea medicamentelor nu se va face decît după 2—4 săptămîni şi numai după verificarea aderenţei bolnavului la tratament.
- Asocierea medicamentelor se face în funcţie de boli sau FRA asociaţi (ex: rezerpina se preferă în hipertiroidism dar nu la obezi, tiazidicele şi propranololul nu se administrează diabeticilor)
- Este contraindicată asocierea: clonidină + guanetidină, sau clonidină + betablocant
- Intreruperea bruscă a clonidinei, guanetidinei şi alfa metildopa poate genera crize hipertensive
- Uneori în treapta I. se utilizează β-blocante dar în doze mari. Majoritatea autorilor renunţă la monoterapie în favoarea combinaţiilor din treapta a II-a.

şeşte normalizarea TA, se încearcă diferite combinaţii, treptele II, III, IV (tabel III.5.6.). Iniţial se administrează doze mici, care se cresc progresiv şi lent, la 3—7 zile. Se verifică, în permanenţă disciplina bolnavului, aderenţa sa la dietă şi la medicaţie şi numai după aceea se creşte doza sau se trece la o altă etapă. Asocierea medicamentelor are în vedere mecanisme de acţiune diferite. Selectarea medicaţiei trebuie să mai aibă în obiectiv şi organopatiile asociate sau complicaţiile HTA.

D. *CONDUITA PRACTICĂ: PRIMELE LUNI DE TRATAMENT*

În tratamentul HTA, conduita practică este dirijată de:

• Gradul de severitate al HTA, parametrul principal de raportare fiind TA diastolică. HTA sistolică izolată, este tratată în funcţie de particularităţile cazului;

• Existenţa coafectării renale, cardiace, cerebrale;

• Prezenţa FRA asociaţi;

• Alura evolutivă a HTA.

În tabelul III.5.7. este prezentată schema complexă metodologică de tratament în HTA moderată (mild), medie şi se-

Tabel III.5.7.

Tratamentul diferitelor forme de HTA (69, 76, 77, 81, 83, 84, 87, 91, 180)

Forma MTA	Metodologie
I. HTA moderată (mild)	• Metode nonformacologice • Medicaţie: treapta I sau II conform figurii III.5.1.
II. HTA medie	Conform tabelului III.5.6.
III. HTA severă	• Spitalizare • Medicaţie treapta II şi III eventual IV dar cu doze mari şi observaţie atentă; atenţie la regimul hiposodat (<2 gr Cl Na/zi)
IV. HTA „refractară“	• Verificarea aderenţei şi a regimului hiposodat (<2 g Cl Na/zi) • Excluderea formelor secundare

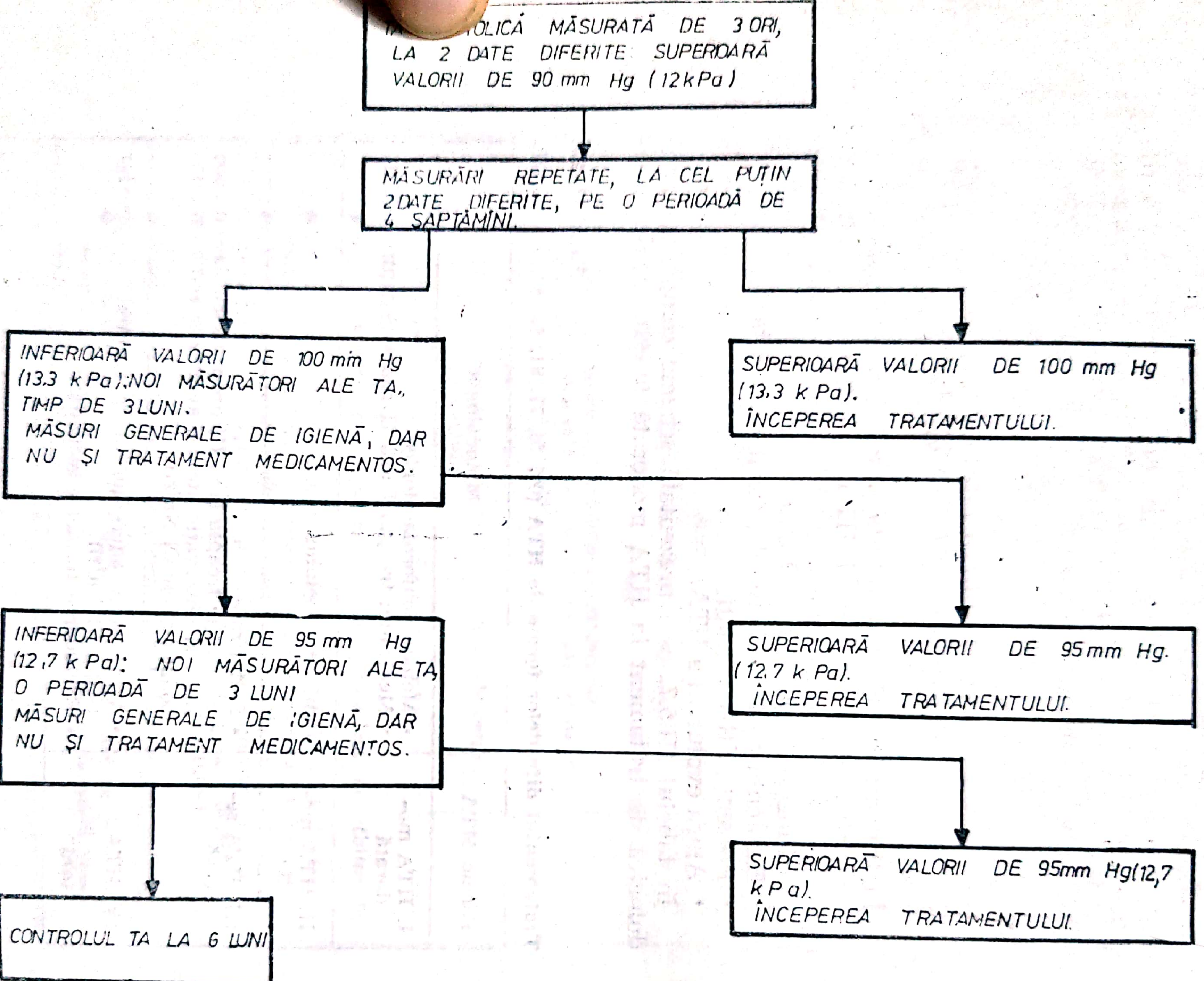


Fig. III.5.1. Etapele investigării și tratamentului hipertensiunii arteriale moderate (mild) (87).

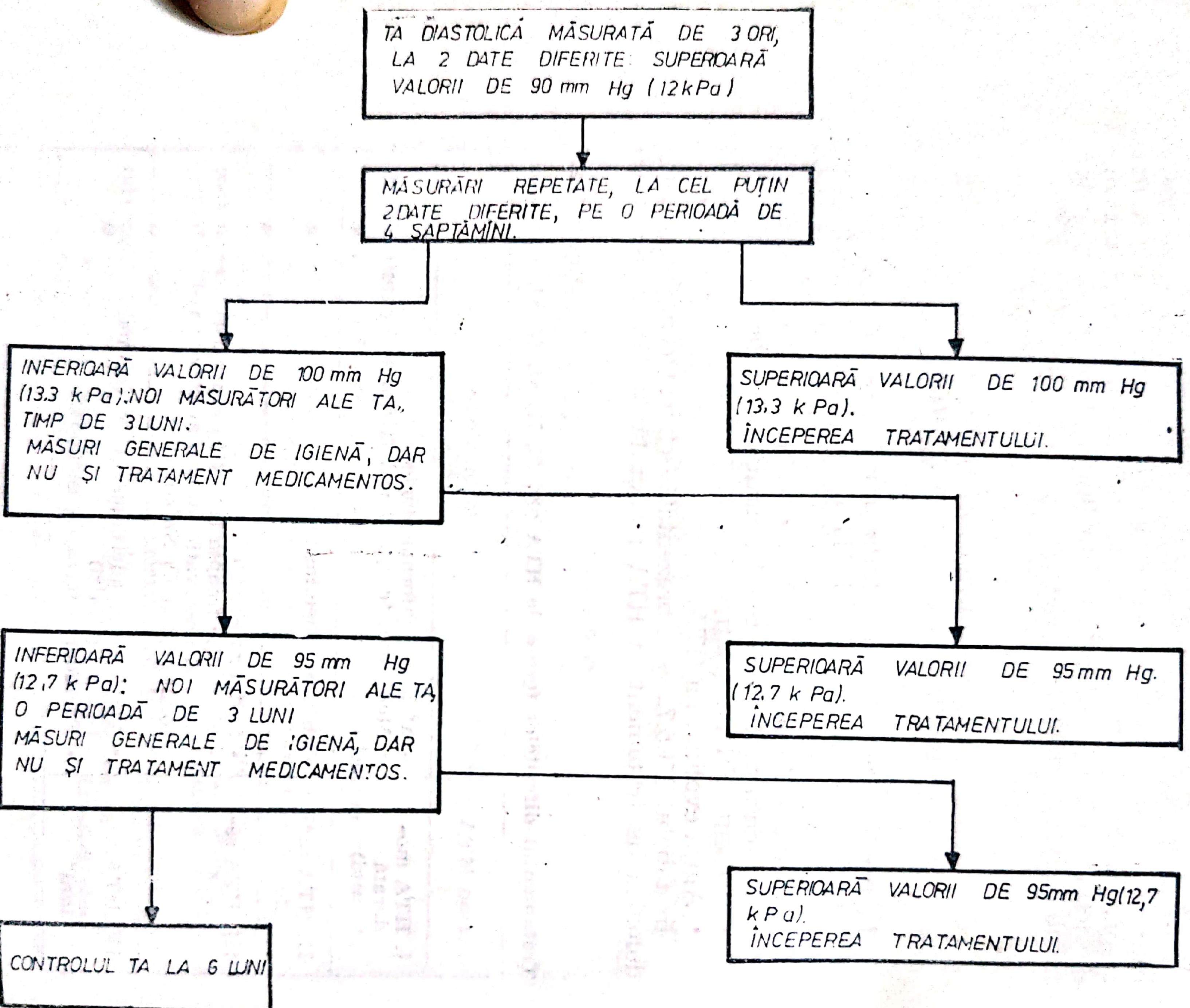


Fig. III.5.1. Etapele investigării și tratamentului hipertensiunii arteriale moderate (mild) (87).

Forma MTA	Metodologie
	• Excluderea unor FR hipertensiv: anticoncepționalele, medicație simpaticomimetică, steroizii, medicație, care provoacă retenție hidrică (ex. fenilbutazonă) • Creșterea dozelor din treapta II, III, IV
V. HTA sistolică (83) 1. La tineri 2. La vîrstnici	• Dispensarizarea, deoarece poate fi precursor al HTA esențiale • Se vor exclude formele secundare (hipertiroidismul, fistula arteriovenoasă, anemia severă, boala PAGET) • Metode nonfarmacologice moderate • Aplicarea medicației se va face individualizat cu doze mai mici ca cele uzuale (Treapta I și II). β blocantele nu sînt indicate deoarece nu sînt eficiente, prezentînd și pericolul inducerii insuficienței cardiace congestive
VI. HTA + boală cerebrovasculară (83)	• Se va evita hipotensiunea ortostatică • Scăderea TA se va face treptat
VII. HTA + cardiopat ischemică (83)	• Idem VI • β blocantele au indicație specială • Hidralazina se va administra cu precauție
VIII. HTA + nefropatie (83)	• Dacă creatininemia > 3 g/dL — Aport Cl Na: 5 g/zi — Furosemid, pînă la 480 mg/zi — Treapta II și III • Dacă creatininemia < 3 gr/dL — tratamentul uzual (excepție guanetidina)
IX. HTA + DZ (91)	• Precauție la tiazidice (DZ tip 2), β blocante (DZ tip I: pericol hipoglicemie, tip II hiperglicemie)

veră, HTA refractară, HTA sistolică (la vîrstnici și tineri), HTA complicată (asociată cu organopatii), HTA din HZ.

Tratamentul HTA durează toată viața. Excepție fac formele rare de HTA secundară care beneficiază de vindecare prin corectarea bolii de bază. Caracterul cronic al tratamen-

tului ridică problema atît pentru medici cît și pentru bolnavi. Bolnavul trebuie prevenit de la început că deși HTA evoluează adesea asimptomatic poate produce severe complicații cardiace, renale, cerebrale și că acestea pot fi prevenite numai prin tratament și deci că tratamentul durează toată viața.

E. *TRATAMENTUL CRONIC; DISPENSARIZAREA*

Obiectivele generale ale tratamentului cronic și ale dispensarizării hipertensiunilor sînt redate în tabelul III.5.8.

Tabel III.5.8.

Obiectivele tratamentului cronic și dispensarizării hipertensivilor (83)

A. *OBIECTIVE GENERALE*

1. Menținerea TA în limite normale
2. Controlul FR hipertensiv și FRA asociați
3. Controlul aderenței la tratament

B. *METODELE CONTROLULUI IN CADRUL DISPENSARIZARII*

1. Vizite la policlinici, circumscripții etc., la intervale decise în prealabil, în funcție de circumstanțe
2. La fiecare vizită, medicul va lua contact personal cu bolnavul vizînd: TA, parametrii clinici uzuali în special FRA care vor fi completați cu explorări de laborator (tabel III.5.3.) aproximativ o dată sau de două ori pe an.
3. Cu ocazia vizitelor, bolnavul va fi chestionat asupra dietei, aderenței la tratamentul medicamentos, efectelor secundare ale medicației, capacității de efort, psihotonusului.
4. În cazul valorilor tensionale crescute se va proceda ca în cazul HTA refractară (tabel III.5.7).
5. Toate aceste măsuri sînt însoțite de o intensă activitate de educație sanitară.

De regulă, primele măsuri terapeutice hipotensoare sînt însoțite de scăderea sau normalizarea TA. Abandonarea lor este urmată de reascensionarea tensională. *Menținerea unei aderențe de lungă durată la tratament este problema majoră a controlului TA.* În acest sens, medicul este chemat să facă o instruire (adesea scolastic) expunînd pacientului dificultățile dar și marile avantaje ale tratamentului corect. La primele semne că aderența la tratament a scăzut, trădată prin valori crescute

ale TA, trebuie dezvăluite cauzele abandonării dietei sau medicației, și reluate fără întîrziere. O mare atenție trebuie acordată efectelor secundare ale medicației hipotensoare, cu prevenirea bolnavului de posibila lor instalare și asupra necesității raportării lor cu ocazia fiecărei vizite la medic, în cadrul dispensarizării.

În ultimii ani, se comunică tot mai frecvente efecte secundare „biochimice" ale tratamentului hipotensor cronic. Astfel, propanololul scade col HDL, crește trigliceridemia și uricemia, furosemidul și hidrocloroticizidele cresc col LDL, glicemia și uricemia (93). Asocierea propranolol+furasemid sau hidroclorotiazide, atît de frecvent utilizată în tratamentul HTA moderate (mild), crește riscul aterogen, așa încît este greu de evaluat în final efectul benefic hipotensor, cu cel malefic, vizînd spectrul lipoproteinic și uricemia. În acest sens, se recomandă controlul acestor parametri dar, mai ales, evitarea medicației acolo unde este cazul (93).

Rezultate pozitive în creșterea aderenței la tratament se obțin prin cointeresarea bolnavului în măsurarea TA la domiciliu (automonitorizare), și prin ținerea unor evidențe asupra: dietei, valorilor TA, diurezei, greutății corporale, efectelor secundare ale medicației. Aceste evidențe au valoare de biofeedback.

Intensificarea măsurilor de educație sanitară, efectuate de medic sau asistente medicale, instruite în acest sens, face parte integrantă din dispensarizare.

Controlul cronic al HTA va fi corelat cu controlul celorlalți FRA, cu care, adesea HTA este asociată.

III. 6. PATOALIMENTAȚIA

III. 6. 1. GENERALITĂȚI

În capitolele anterioare, cu ocazia prezentării mecanismelor aterogene, sau a celorlalți FRA, alimentația a fost adusă mereu în discuție. Au fost reunite în acest capitol toate modificările alimentației care pot avea rol în aterogeneză, tocmai pentru a sublinia importanța sa deosebită în acest proces.

Patoalimentația este un termen generic care definește abaterile de la normele alimentației raționale, cu rol de FRA. Inițial s-a folosit acest termen în 1976, în scopul definirii aba-

terilor excedentare care produc obezitate și HLP (2). Ulterior, s-a lărgit sensul care, în momentul actual, se referă la:

- Aportul caloric excesiv;
- Aportul excesiv de lipide saturate și colesterol;
- Aportul crescut de glucide rafinate și scăzut de fibre alimentare;
- Aportul crescut de proteine animale;
- Aportul anormal al altor nutrimente (vitamine, minerale);
- Modificarea calității apei potabile;
- Aportul crescut de cafea;
- Comportamentul alimentar abuziv.

III. 6. 2. SEMNIFICAȚIA RISCULUI ATEROGEN

Patoalimentația are un larg spectru de semnificație aterogenă. Cel mai des, caracterul de FRA se atribuie excesului alimentar caloric, de lipide saturate și de colesterol. Între acesta și ateroscleroză este o relație cauzală (17). La polul opus se situează excesul de cafea, modificarea aportului unor minerale, calitatea apei potabile care, pînă în prezent, sînt încă controversate în relația lor cu aterogeneza.

O mare controversă a stîrnit și rolul aterogen al glucidelor rafinate care azi este contestat în totalitate. Trebuie reluată însă ideea că, nici rolul de FRA al lipidelor saturate și al colesterolului alimentar nu au fost scutite de critici. Se pare că — așa cum afirmau BLACKBURN (26), STAMLER (94) și KEYS (98) — opiniile științifice în acest domeniu nu sînt străine de interesele economico-financiare ale companiilor producătoare de alimente. În pofida argumentelor irefutabile aduse de observațiile clinice, experimentale și epidemiologice, persistă unele atitudini defetiste — chiar oficiale — care, în țări dezvoltate, aduc grave deservicii nutriționale populației.

A. *EXCESUL CALORIC, COLESTEROLIC ȘI DE LIPIDE SATURATE*

Riscul aterogen al excesului caloric, lipidic și colesterolic a fost studiat pe multiple planuri. Concluziile cele mai valoroase au rezultat din studiile epidemiologice transversale interpopulaționale și cele prospective intrapopulaționale. Primele au evidențiat o corelație clară între colesterolul și lipidele saturate alimentare, pe de o parte, și colesterolul seric, pe de

altă parte. Dacă studiile epidemiologice sînt intrapopulaționale, corelația nu apare prea evidentă. Comasînd toate rezultatele cercetărilor epidemiologice reprezentative, Comitetul de Experți O.M.S. (17) consideră că lipidele saturate și colesterolul alimentar sînt principalii determinanți ai colesterolemiei și LDL serice, relația dintre aceștia fiind de tip cauzal. Se atrage totuși atenția asupra: a. dificultăților metodologice care împiedică studiul corect al aportului alimentar de colesterol, lipide saturate, calorii; b. al variațiilor intraindividuale, uneori greu de sesizat, atît ale aportului alimentar, cît și ale colesterolemiei, conform factorilor extraalimentari care influențează spectrul lipidic seric. Primele două aspecte explică discordanțele dintre unele cercetări, iar ultimul aduce în discuție rolul factorului genetic și al factorilor socio-economici.

Factorul genetic este puternic incriminat în determinismul colesterolemiei. Pentru a ilustra corelația între acesta și dietă s-a propus un model care operează la nivelul individului (tabelul III.6.1.). Acesta explică de ce subiecți cu același tip de

Tabel III.6.1.

Model ce ilustrează corelația între determinismul colesterolemiei și dietă la nivel individual (26)

Valoare genetică minimă	Efectul alimentației (mg/dl) +			
	0	+25	+75	+100
75	75	100	150	175
150	150	175	225	250
300	300	325	375	400

aport alimentar au largi variații ale colesterolemiei. Pentru a explica de ce există diferențe între modelul din tabelul III.6.2.,

Tabel III.6.2.

Model ce ilustrează corelația între determinismul colesterolemiei și dietă la nivel populațional (26)

Efectul relației „alimentație colesterol"	Colesterolemia (mg/dl)				
	Japonia 0	Grecia +25	Italia +50	USA +75	Finlanda +100
Media	150	175	200	225	250
Limita inferioară (2,5%)	75	100	125	150	175
Limita superioară (97,5%)	225	250	275	300	325

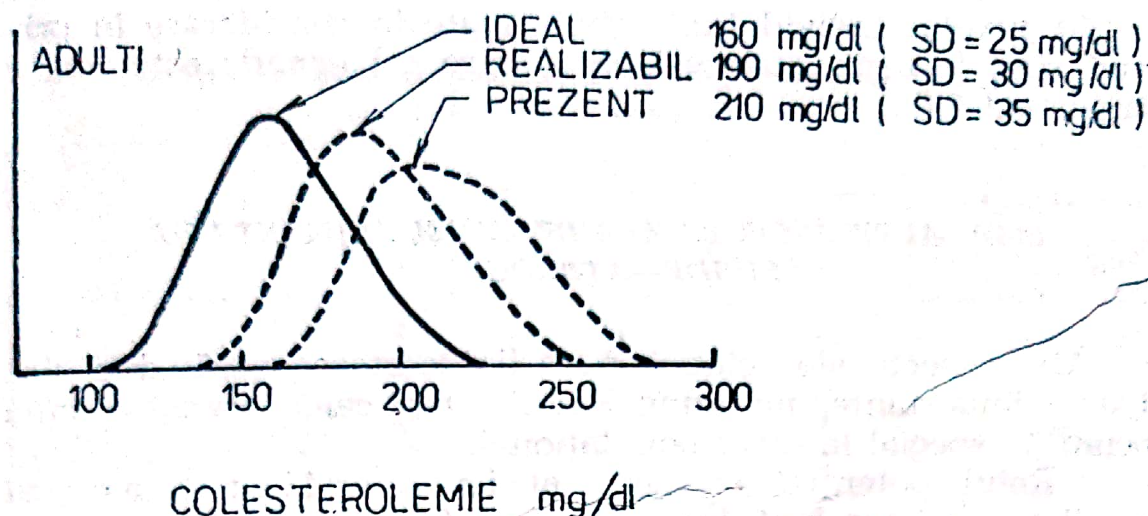
se va admite că frecvența genelor care determină nivelul lipidelor/lipoproteinelor plasmatice este relativ identică în țările studiate. Cu toate acestea aportul alimentar de colesterol/lipide saturate este diferit, ca o consecință a factorilor socio-economici și culturali particulari, rezultă că, la nivel populațional, colesterolemia este determinată predominant de factorii alimentari, în timp ce, la nivel individual, rolul predominant aparține factorului genetic și/sau altor factori intrinseci.

Corelația dintre colesterolemie și incidența cardiopatiei ischemice este mult mai tranșantă. Studiile transversale interpopulaționale, cele prospective intrapopulaționale cît și cele clinice relevă creșterea incidenței bolii în grupele populaționale cu colesterolemie ridicată. Parametrii de incidență cei mai ridicați sînt prezenți în Finlanda, unde media colesterolemiei este de 250—325 mg/dl, iar incidența cea mai redusă este evidențiată în țările mediteraniene (Grecia, Italia) și Japonia unde colesterolemia este de 160—200 mg/dl (17,26). Populațiile caracterizate prin creșterea colesterolemiei și a incidenței aterosclerozei au o dietă în care lipidele saturate reprezintă 15—20% din totalul ingestiei calorice. În țările cu colesterolemie redusă, lipidele saturate reprezintă 5—10% din totalul caloric.

Deci diferența între dieta uzuală „bogată“ și „săracă“ în lipide saturate este de 5—10% din totalul caloric. Aceasta reprezintă 150—300 Kcal. sau 15—30 gr de lipide saturate (1—2 linguri de untură de porc). Această diferență mică, dar constantă, produce la rîndul ei diferențieri importante atît individuale cît și populaționale (26, 94—97).

Pe baza relației „triangulare“: dietă-colesterolemie-ateroscleroză (cardiopatie ischemică) au fost analizate cele trei aspecte cantitative ale nivelului colesterolemiei: nivelul ideal (aproximativ 160 mg/dl), nivelul realizabil, posibil sau tolerabil (aproximativ 190 mg/dl) și nivelul actual (aproximativ 210 mg/dl). La tineri, valorile sînt mai scăzute (fig. III.6.1.). Nu există un prag de siguranță sub care nu apare aterogeneză și deci nu apar organopatii aterosclerotice. Valoarea ideală este prezentă la populațiile cu cea mai redusă rată a incidenței cardiopatiei. Ea nu poate fi recomandată la toate populațiile. Nivelul realizabil este cel care trebuie să constituie obiectivul la populațiile unde frecvența organopatiilor aterosclerotice este mare (țările dezvoltate, în curs de dezvoltare, printre care și țara noastră).

O concluzie preliminară stabilește că ateroscleroza, ca fenomen populațional, este în primul rînd corelată cu hipercoleste-



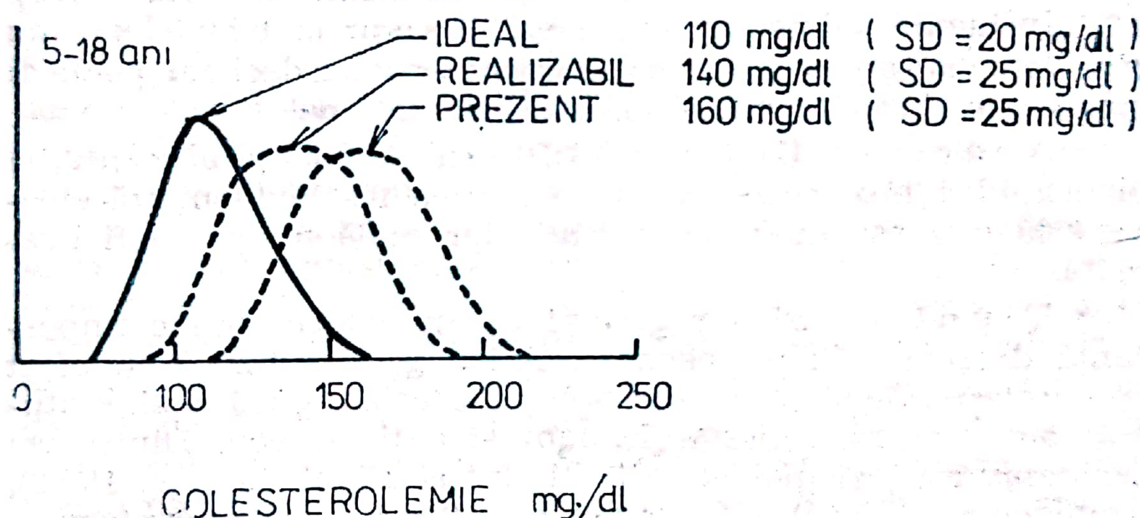


Fig. III.6.1. **Colesterolemia ideală, realizabilă (posibilă sau tolerabilă) și cea actuală, la populația adultă și la tineri în țările dezvoltate (26)**

rolemia populațională (sau hiperlipidemia de masă) (26) care, la rîndul ei, este predominant determinată de patoalimentația hipercalorică, hiperlipidică și hipercolesterolică. Contribuie la aceasta și obezitatea, alături de excesul de alcool.

În felul acesta, ateroscleroza ca fenomen epidemic sau de masă este în mod esențial determinată de compoziția dietei și de balanța energetică (26).

La nivelul individului, trebuie luate în considerare în primul rînd factorii intrinseci, între care cel genetic este foarte important (26).

B. *ALTE ASPECTE ALE RELAȚIEI ALIMENTAȚIE LIPIDE—ATEROGENEZĂ*

Alte aspecte ale relației dietă-lipide-aterogeneză, deși sînt foarte importante, nu ating semnificația celor discutate pînă acum, în special la nivel populațional.

• Rolul potențial aterogen al izomerilor trans al acizilor grași cu lanț lung, ce apar în procesul hidrogenării uleiurilor vegetale, este mult discutat în literatură (20, 99). Se afirmă că acidul elaidic (izomerul trans al acidului oleic), izomerul trans-trans al acidului linolenic și acidul linolelaidic (izomerul trans al acidului linoleic) sînt nocivi, deoarece au o conformație spațială asemănătoare cu acizii grași saturați. Cercetări recente infirmă rolul aterogen al izomerilor trans (100).

• Influența alimentației asupra apoproteinelor nu este demonstrată decît în experiment acut și deci nu poate fi aplicată pe durată lungă și la nivel populațional.

• Apariția HDLc și β-VLDL, sub influența alimentației hiperlipidice/hipercolesterolice încă nu a fost evidențiată elocvent la om, așa încît semnificația lor reală nu poate fi evaluată.

• Tipul acizilor grași alimentari are o importanță deosebită în aterogeneză. Acizii grași saturați au efect hipercolesterolemiant și aterogen, iar acizii grași polinesaturați au efect hipocolesterolemiant și antiaterogen. Dintre cei polinesaturați cei mai importanți sînt acizii: linoleic (c. 18 : 2), arahidonic (c 20 : 4), alfa linolenic (c 18 : 3) și eicosapentaenoic (c 20 : 5).

În organism, acidul alfa linolenic se transformă în acid eicosapentaenoic iar acidul linoleic în acid arahidonic. Acesta este precursorul prostaglandinelor (28). Acești patru acizi grași nesaturați se mai numesc „esențiali" (101). Primii trei se găsesc în uleiurile vegetale, iar ultimul în uleiul de pește.

În tabelul III.6.3. este redat conținutul unor alimente în acizi grași polinesaturați (P) și saturați (S). Proporția acestora definește „valoarea P/S". Grăsimile alimentare cu valoarea P/S > 2 au efect hipocolesterolemiant. În țările dezvoltate, ali-

Tabel III.6.3.

Conținutul unor alimente în acizi grași polinesaturați (P) și saturați (S) și valoarea P/S

Tipul grăsimii	% acizi grași			Raport P/S
	Saturați	Mononesaturați	Polinesaturați	
Unt	56	39	5	0,06
Grăsime pasăre	23	52	23	0,5
Ulei de porumb	10	38	52	4,6
Margarină	65	25	10	0,15
Ulei măsline	12	80	8	0,6
Ulei soia			10	3,8
Ulei floarea soarelui	10	28	62	6,2

1. Acizii lauric, palmitic și miristic
2. Acidul oleic
3. În special acidul linoleic și mai puțin acidul arohidonic. Acidul eicosapentaenoic se găsește în uleiul de pește și în carnea unor pești

mentația actuală are o valoare P/S de aproximativ 0,4 (28). S-a evidențiat scăderea proporției acidului linoleic în dieta populației din estul Finlandei unde frecvența cardiopatiei ischemice este cea mai ridicată din lume (102). Totodată la eschimoși, care au un consum bogat de ulei de pește (acid eicosapentaenoic), incidența cardiopatiei ischemice este extrem de scăzută (103). Totuși, pînă în prezent nu s-a demonstrat o corelație clară între consumul de lipide polinesaturate și incidența aterosclerozei (26). În timp ce lucrarea se afla sub tipar, s-au publicat rezultatele unui studiu prospectiv desfășurat timp de 20 ani în Olanda din care rezultă că: mortalitatea prin cardiopatie ischemică este cu 50% mai mică la cei care au consumat pește bogat în acid eicosapentaenoic (cod, heringi, scrumbie, somon), în cantitate medie de 30 g/zi sau 1—2 porții pe săptămînă (D. Kromhant și colab., New Engl. J. Med., 1985, 312, 19, 1205—1209). Căutîndu-se cauza scăderii valorii P/S în alimentația actuală s-a ajuns la concluzia că ea se datorește: creșterii aportului de lipide saturate, care concomitent produce un deficit de acizi grași esențiali; creșterii proporției lipidelor saturate în carnea animalelor domestice crescute intensiv (80% din totalul lipidic) față de proporția scăzută (66%) din carnea animalelor sălbatice (101).

• Rolul aterogen al lipoperoxizilor și produșilor de autooxidare ai colesterolului este adus în dis-

cuţie din ce în ce mai frecvent. Primii se află în concentraţie crescută în plasma bolnavilor cu cardiopatie ischemică, cu claudicaţie intermitentă, în boala cerebrovasculară, datorită probabil alimentaţiei hipercolesterolice (104, 105). Este posibil ca radicalii peroxizi, împreună cu izomerii trans ai acidului linolenic şi lactonele să apară în cursul etapelor tehnologice de fabricare a grăsimilor alimentare din oleaginoase (99). Lactonele au acţiune aterogenă prin scăderea activităţii fibrinolitice a plasmei (99). Autooxidarea colesterolului a fost remarcată la unele produse alimentare care conţin steroli animali (praf de ouă, lapte praf, peşte şi carne afumată, unele tipuri de brînză) (106). Este posibil ca produşii de autooxidare ai colesterolului (7 α-hidroxicolesterolul, 7 keto-colesterolul etc.) să fie cuplaţi cu lipoperoxizii, în exercitarea efectului aterogen (107).

În sînge, produşii de autooxidare ai colesterolului sînt vehiculaţi de VLDL şi LDL, ceea ce creşte aterogenitatea acestor lipoproteine (107).

C. *GLUCIDELE, PROTEINELE, ALTE NUTRIMENTE ŞI SUBSTANŢE ALIMENTARE*

Alte aspecte aterogene ale patoalimentaţiei se referă la:

• Glucidele alimentare, consumate în exces sub formă rafinată (zahăr, dulciuri, bomboane, sucuri etc.), au fost puternic incriminate în producerea cardiopatiei ischemice. Principalul mecanism aterogen implicat ar fi inducerea HLP tip IV care, de fapt, a fost denumită „carbohidrat indusă". Ulterior, s-a demonstrat că efectul hipertrigliceridemiant era temporar, spectrul lipidic plasmatic normalizîndu-se după cîteva luni. Apoi, cercetări epidemiologice reprezentative au infirmat categoric relaţia între consumul crescut de glucide rafinate şi incidenţa organopatiilor aterosclerotice. Glucidele rafinate devin tangente cu aterogeneza doar dacă cresc aportul caloric, sau dacă induc hiperinsulinism, care, aşa cum s-a arătat, este FRA independent (20, 36, 34, 40, 108, 109).

• Fibrele alimentare consumate în cantitate crescută sînt invers corelate cu incidenţa cardiopatiei ischemice (20, 110). Dieta actuală în ţările dezvoltate conţine doar 10—12 gr fibre alimentare/zi deoarece este crescut consumul în glucide rafinate (28). Acţiunea antiaterogenă a fibrelor alimentare se explică prin scăderea colesterolemiei, LDL şi VLDL,

alături de ameliorarea toleranței la glucoză și reducerea aportului caloric (111).

• U s t u r o i u l ș i c e a p a introduse constant în alimentație au efect antiaterogen prin scăderea moderată a colesterolului, trigliceridemiei, fibrinogeniei și creșterea activității fibrinolitice. Usturoiul este mult mai activ datorită allicinei dar iritarea gastrointestinală și mirosul neplăcut îi limitează utilizarea (112).

• P r o t e i n e l e a l i m e n t a r e sînt de origine animală și vegetală. De regulă, primele sînt consumate excesiv în asociație cu lipidele saturate sub formă de carne și preparate de carne, avînd acțiune aterogenă. Proteinele vegetale (fasole, mazăre, soia) sînt antiaterogene deoarece au efect hipocolesterolemiant (hipo LDL) și cresc HDL (20). Aterogenitatea proteinelor alimentare este apreciată prin raportul lizină/arginină care la carne și caseină este 2, iar la soia, scade la 0,9 (20). Caseina are acțiune aterogenă, deoarece conține aminoacizi care se oxidează ușor (lizină, histidină) generînd probabil peroxidarea lipidică (113). Consumul exagerat de proteine poate produce hiperuricemie care este un FRA independent de obezitate (114).

• Consumul constant d e c a f e a este considerat de unii ca FRA, deoarece crește colesterolemia și trigliceridemia (115). Studiul de la Framingham nu evidențiază acest fenomen (109). Concluzii autorizate de dată recentă, bazate pe sinteza datelor din literatura de specialitate nu confirmă asocierea cafeinei cu infarctul miocardic și nici nu pot preciza rolul acesteia în producerea aritmiilor cardiace (116).

• C a l i t a t e a a p e i p o t a b i l e ș i s u b s t a n ț e l e m i n e r a l e din alimentație au fost corelate cu aterogeneza în ambele sensuri. Duritatea crescută a apei potabile este asociată cu scăderea frecvenței organopatiilor aterosclerotice și a hipertensiunii arteriale (20, 109). Factorii antiaterogeni din apa dură sînt Ca, Mg, Co, Li, Va, Si, Cu și Mn în timp ce Cd, Pb, Ag, Zn și Sb scad duritatea apei fiind deci proaterogeni (20). Sînt multe date contradictorii asupra subiectului, deoarece 93% din aceste elemente pătrund în organism prin alimente solide și nu vehiculate de apă (20). În cadrul dietei (excluzînd apa), profilul antiaterogen este asigurat de: Ca, Se, Zn, Cr, Mg iar cel proaterogen de: Cd, Mn, Pb (20, 119). Recent, s-a comunicat că, alimentația poate contribui la producerea hipertensiunii arteriale nu numai prin excesul caloric, sodat și de al-

cool, ci și prin deficitul de Ca, K, Mg sau acizi grași polinesaturați (117).

• Dezechilibrul vitaminic este corelat cu aterogeneza, dar concluzii definitive nu pot fi stabilite. Se pare că deficitul minim dar cronic de vitamină C, B_6 sau excesul de vitamină D2 au acțiune aterogenă (20).

D. *COMPORTAMENTUL ALIMENTAR ABUZIV*

Comportamentul alimentar abuziv se definește prin mai mulți parametri (4):

• Consum hipercaloric sub forma meselor consistente și frecvente sau mai rare, dar foarte abundente (seara sau înainte de culcare: hiperfagia de seară sau de noapte);

• Prize alimentare foarte voluminoase, masticație și deglutiție rapidă, distanța dintre prize este redusă la minimum ceea ce face ca frecvența lor să fie mare. Timpul acordat meselor este mult prelungit ceea ce denotă o preocupare deosebită pentru actul alimentar;

• Consum alimentar foarte frecvent între mesele principale, sub formă de gustări, dulciuri, fructe, prăjituri, înghețată, sucuri etc., în lipsa cărora subiectul devine nervos, irascibil, tensionat psihic. Aceste simptome se accentuează treptat, atingînd intensitatea maximă preprandial;

• Preocupare excesivă pentru alimente, pentru procurarea și depozitarea lor, cu accesibilitate crescută la hrană.

Aceste modificări comportamentale pot fi constante sau ocazionale. În cea de a doua eventualitate, subiectul are, de regulă, un comportament alimentar normal dar în diferite circumstanțe (stres psihic, consum de alcool, ambianță particulară) se declanșează veritabile festinuri gastronomice. Mai rar apar crize de bulimie. În alte cazuri, în mod voluntar apar rețineri de la ingestii alimentare abundente, realizînd, în felul acesta, o greutate corporală normală. Această situație se numește „ingestie alimentară reținută". În lipsa ei, subiectul ar deveni obez (119).

Relația dintre comportamentul alimentar și greutatea corporală este sistematizată astfel:

• Comportament alimentar abuziv cronic sau intermitent care, cel mai frecvent, este însoțit de obezitate. Semnificația aterogenă trebuie interpretată în acest context, evident, corelată cu HLP, DZ tip 2, HTA.

• Comportament alimentar abuziv cronic sau intermitent

dar cu greutate corporală încă normală, stare etichetată drept preobezitate (118). Termenul reflectă potențialul obezogen al subiecților normoponderali dar al căror comportament alimentar este abuziv. Asociat, se evidențiază hiperinsulinism, HLP tip IV sau II B, diabet zaharat tip 2, HTA. Alți autori (40) etichetează acest cumul de modificări sub numele de obezitate metabolică la normoponderali. Oricare este denumirea, asocierea multiplilor FRA este extrem de nocivă. Este posibil ca în centrul aterogenității să stea comportamentul alimentar abuziv.

• Ingestia alimentară reținută la normoponderali sau foști obezi care se găsesc într-un echilibru ponderal și comportamental forte labil. Alcoolul, stresul psihic sau anumite stări particulare (depresia, anxietatea, singurătatea, plictiseala) produc dezinhibiția și reapariția comportamentului alimentar abuziv. Acest tablou, al subiecților care se mențin normoponderali prin ingestie alimentară reținută a fost denumit „obezitate latentă" (120). El se deosebește de preobezitate tocmai prin comportamentul alimentar de tip restrictiv în primul caz și de tip abuziv în cel de al doilea. În ambele cazuri este crescut potențialul obezogen, motiv pentru care l-am inclus între FRA sau cel puțin factor de risc al unor FRA.

• Crizele de bulimie, după care bolnavul își provoacă vărsături sau diaree, se însoțesc de regulă de greutate corporală normală, uneori chiar cu dezechilibru nutritiv (168). În etapa actuală nu pot fi corelate cu aterogeneza numai dacă sînt asociate și cu obezitatea.

În concluzie, comportamentul alimentar abuziv induce apariția unor FRA, motiv pentru care trebuie considerat ca FRA fără a avea valoare independentă.

III.6.3. EVALUAREA PATOALIMENTAȚIEI

Evaluarea patoalimentației cuprinde a) evidențierea patoalimentației, b) investigarea cauzelor, c) evidențierea FRA asociați.

A. *EVIDENȚIEREA PATOALIMENTAȚIEI*

Evidențierea patoalimentației abuzive se face prin:

• A n c h e t e a l i m e n t a r e cu ajutorul chestionarelor, care înregistrează alimentația din ziua precedentă (anexa nr. XI). Rezultatele obținute sînt interpretate prin raportare la normele alimentației raționale prezentate în tabelul III.6.4.

• **Chestionarul tip** evidențiază ingestia alimentară reținută (factor 1), dezinhibiția (factor 2) sau foamea (factor 3) (119). (Anexa XII. Creșterea valorii factorilor 2 și 3 este in-

Tabel III.6.4.

Principiile alimentației raționale (169)

I. Regimul alimentar se fixează în funcție de vîrstă, muncă, sex, greutatea ideală (normală) sau diferite circumstanțe: sarcină, lactație, etc.

II. Aportul caloric (Kcal/zi): tabelul III. 6.4. A.

III. Aportul lipidic: 30% din totalul caloric, cu o proporție egală a acizilor grași saturați, mononesaturați și polinesaturați; aport de colesterol 300 mg/zi

IV. Aport proteic: 13—15% din totalul caloric

V. Aport glucidic 55—57% din totalul caloric din care zahărul 10% (sau mai puțin) iar glucidele complexe de tipul fibrelor aproximativ 50% (din totalul caloric)

VI. Aportul de clorură de sodiu ⩽ 5 g/zi

VII. Proporțiile grupelor de alimente: 1) carne și produse de carne = 4,8%, 2) lapte și derivate = 3—3,5%, 3) ouă = 3—4%; 4) grăsimi = 12—17%; 5) cereale și derivate = 25—45%; 6) legume și fructe = 17—18%; 7) zahăr și produse zaharoase = 7—8%; 8) băuturi nealcoolice = 2—3%; 9) fibrele alimentare = aproximativ 40 g/zi.

VIII. Repartiția calorică în cursul zilei: dimineața: 15—20%, gustarea de la ora 11: 5—10%, masa de prînz = 35—40%, seara = 30—45%.

IX. Gastrotehnia modernă recomandă 1) înlăturarea sosurilor nedietetice, prăjeli, rîntașuri; 2) diversificarea meniului în funcție de sezon.

Tabel III.6.4. A

Necesarul energetic (Kcal/zi) recomandat pentru populația adultă a țării noastre (10)

Gradarea efortului	Bărbați		Femei	
	20—45 ani	46—62 ani	20—45 ani	45—60 ani
mic[1]	2700	2600	2500	2300
mediu[2]	3200	3000	2700	2500
mare[3]	3700	3400	2900	2700
foarte mare[4]	4100	3800	—	—
pensionari	62 ani:	2300 kcal	60 ani:	2100 Kcal

[1] Profesii și meserii sedentare

[2] Tapițeri, blănari, marochineri, legători, zugravi, telefoniști, telegrafiști etc.

[3] Strungari, rabotori, modelori, sculeri, tîmplari, tăbăcari, tricoteuri, filatori, țesători, morari, brutari, tipografi, tractoriști etc.

[4] Minieri, sondori, furnaliști, oțelari, laminoriști, turnători, cazangii, forjori, dulgheri, fierar, betoniști, muncitori forestieri etc.

dicatorul comportamentului alimentar abuziv, iar creșterea factorului 1 denotă prezența ingestiei alimentare reținute).

Sînt necesare cîteva precizări:

• Efectuarea anchetei alimentare necesită cooperarea eficientă a subiecților, fără de care rezultatele sînt false. Prelucrarea datelor necesită timp, iar investigarea bazată doar pe o singură probă nu este fidelă. Efectuîndu-se 2—3 probe, în zile diferite ale săptămînii, dintre care una la sfîrșitul ei, crește acuratețea. Practic, încă, nu există o metodă standardizată corect, prin care să poată fi cuantificată ingestia alimentară (5).

• Aprecierea patoalimentației se face în funcție de energia cheltuită, conform bilanțului energetic calculat după datele din tabelul III.3.2.

• Evaluarea patoalimentației la nivel individual trebuie să cuprindă toate aspectele redate în § III.6.1. cu excepția calității apei potabile. Dintre substanțele minerale va fi în mod obligatoriu investigat consumul de Na (NaCl) și doar, în măsura posibilităților, vor fi evaluate și celelalte. Explorarea carenței în vitamină C și B6 sau a hipervitaminozei D2 va fi efectuată în funcție de circumstanțele clinice. Acestea decid și investigarea comportamentului alimentar, apoi etichetarea preobezității, a obezității latente sau a obezității manifeste.

• La nivel populațional trebuie explorat aportul de: calorii, colesterolul, lipidele saturate, valoarea P/S, fibrele alimentare, glucidele rafinate, sodiul.

Cuantificarea modificării colesterolemiei (Δ-colesterol), sub influența lipidelor alimentare, într-un anumit interval de timp, se face prin utilizarea următoarelor ecuații (5):

a) Ecuația KEYS (cit 5):

$$\Delta COL = 1{,}35\ (2\Delta GS - \Delta GP) + 1{,}52\ \Delta\ \sqrt{COL.AL}$$

b) Ecuația HEGSTED (cit 5):

$$\Delta COL = 2{,}16\Delta GS - 1{,}65\Delta GP + 0{,}0677\Delta C - 0{,}53$$

c) Ecuația *LRC* (Lipid Research Clinics) (cit 5):

$$\Delta COL = 0{,}83\Delta GS - 0{,}42\Delta GP + 0{,}015\Delta C$$

e) Ecuația LRC, corectată în funcție de variația ponderală (ΔQ) (cit 5)

$$\Delta COL = 102\cdot\Delta Q + 0{,}73\cdot\Delta GS - 0{,}43\cdot\Delta GP + 0{,}14\Delta C$$

$$\Delta Q = \Delta IQ\ \ [1 - 1{,}48\Delta IQ - 8{,}72\ \ (\Delta IQ)^2 + 4{,}70\ (\Delta IQ)^3 + 15{,}4\ \ (\Delta IQ)^4]$$

Unde ΔCOL=estimarea modificării colesterolemiei în mg/dl; ΔGS=modificarea grăsimilor saturate alimentare, exprimată procentual față de aportul caloric zilnic; ΔGP=idem cu ΔGS; $\Delta COL.AL$=modificarea colesterolului alimentar exprimat în mg/1000 Kcal; ΔC=modificarea colesterolului alimentar în mg/zi; ΔIQ=modificarea indicelui QUETELET *(IQ)* (sau indicele masei corporale) exprimat în g/cm^2.

Valorile furnizate de ecuații se numesc „indici dietetici“ sau „scor lipidic“ (5).

B. *INVESTIGAREA CAUZELOR PATOALIMENTAȚIEI*

În general, prin anamneză se pot depista următoarele cauze ale patoalimentației abuzive:

- Lipsa educației nutriționale;
- Prosperitate materială greșit folosită sub forma abuzurilor alimentare și a alcoolului;
- Cooperare deficitară din partea industriei alimentare și a unităților de alimentație publică care nu marchează produsele (conținutul în calorii, lipide, colesterol, glucide, sodiu) sau meniurile;
- Tradiție culinară și nutrițională vicioasă în grupul populațional sau în familie. Precizăm că adesea patoalimentația abuzivă a adultului este prelungirea obiceiurilor nutriționale neraționale din perioada de nou-născut (se fixează un „set point“ înalt) sau de copil;
- Stresul psihic, emoțiile sau consumul de alcool, depresia anxietatea singurătatea sau plictiseala care favorizează dezinhibiția;
- Viața modernă cu frecvente „momente culinare“ și alcoolice care facilitează excesul alimentar.

C. *EVIDENȚIEREA FRA ASOCIAȚI*

În prezența patoalimentației abuzive trebuie investigați următorii FRA: HLP, DZ tip 2, hiperinsulinismul, HTA, hiperuricemia, abuzul de alcool, sedentarismul.

III.6.4. PROFILAXIA ȘI CORECTAREA PATOALIMENTAȚIEI ABUZIVE

Profilaxia patoalimentației abuzive se face prin depistarea și mai ales ameliorarea sau eradicarea cauzelor sale. Aceasta presupune intense măsuri de educație nutrițională și cooperarea factorilor care influențează consumul alimentar (industria alimentară, unitățile de alimentație publică).

Corectarea patoalimentației abuzive se face la nivel individual, prin adoptarea normelor alimentației raționale. În cazul comportamentului alimentar abuziv, atitudinea va fi dictată de rezultatele obținute prin chestionar (anexa XII) (119):

- Scorul scăzut al factorului 1 denotă că subiectul nu se reține de la ingestia alimentară. Dacă este asociat cu obezitate și cu scorul crescut al factorilor 2 și 3 se aplică măsuri de educație nutrițională și terapie comportamentală. Dacă factorul 1 are un scor crescut înseamnă că are loc reținerea cognitivă de la ingestia alimentară care trebuie eventual amplificată sau „ajutată" prin educație nutrițională sau tratament comportamental.
- Scorul crescut al factorului 2 (tendința la dezinhibiție) va fi corectat prin terapia comportamentală, evitarea stresului, alcoolului și a situațiilor care facilitează dezinhibiția.
- Scorul crescut al factorului 3 (foamea exagerată) necesită adesea folosirea medicației anorexigene. Pentru corectarea factorului 2 și 3 este utilă practicarea exercițiilor fizice izotonice, de intensitate moderată. Tehnica terapiei comportamentale a fost menționată în § III.3.4.

La nivel populațional, corectarea patoalimentației abuzive se face prin adoptarea măsurilor și obiectivelor redate în tabelul III.6.5. (17, 26). Respectarea lor nu este o problemă simplă. Ea implică schimbarea multor obiceiuri alimentare, motiv pentru care se propune ca trecerea la acest tip de alimentație să se facă treptat, în aproximativ un an. Apoi se menține toată viața. Paralel trebuie intensificate măsurile de educație nutrițională prin toate mijloacele mass-media. În capitolul I.2. s-a arătat care sînt controversele legate de schimbarea dietei. De fapt, se consideră că recomandările actuale nu înseamnă o schimbare, ci reîntoarcerea la alimentația rațională din perioada în care ateroscleroza era o raritate (101).

Tabel III.6.5.

Principiile realizării alimentației raționale în contextul prevenirii aterogenezei (26)

I. *Recomandări privind selectarea, prepararea și consumul alimentelor*
1. Reducerea consumului de carne roșie grasă, carne conservată, unt, ouă (doar trei/săptămînă), zahăr și produse ce conțin zahăr
2. Reducerea consumului de sare
3. Reducerea aportului caloric și creșterea activității fizice
4. Creșterea consumului de carne slabă, de pește și pasăre (fără piele)
5. Înlocuirea parțială a grăsimii animale cu cea vegetală (uleiuri vegetale)
6. Consum lapte cu conținut lipidic redus (excepție la copii)
7. Creșterea consumului de legume, vegetale, fructe, cereale integrale, nuci.
II. *Recomandări privind producția alimentară*
1. Producerea de carne și produse de carne cu conținut redus în lipide saturate
2. Marcarea produselor alimentare referitor la conținutul lor în colesterol, lipide saturate, sodiu, zahăr
3. Producerea de proteine vegetale de înaltă calitate ca substituente ale cărnii, ale laptelui și ale conservelor de carne, cu conținut lipidic redus.
4. Producerea de uleiuri vegetale și grăsimi reduse în colesterol și lipide saturate
5. Scăderea conținutului de ouă în produsele comerciale și introducerea substituenților de ouă
6. Marcarea produselor care au proprietatea de a reduce colesterolul plasmatic.
III. *Politica sanitară și prevenirea aterogenezei*
1. Stabilirea la nivel național a unui program de reducere a frecvenței HL populaționale, obezității, HTA și de creștere a regimului de activitate fizică
2. Dezvoltarea educației sanitare la nivelul întregii populații referitor la principiile alimentației raționale (educație nutrițională națională)

III.7. ALCOOLUL

III.7.1. GENERALITĂȚI, SEMNIFICAȚIA RISCULUI ATEROGEN

Consumul crescut de alcool este asociat cu o frecvență ridicată a mortalității și morbidității, în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare. Relația sa cu aterogeneza și organopatiile aterosclerotice este însă foarte controversată.

• Consumul cronic excesiv de alcool (>60 ml etanol/zi) este asociat cu creșterea mortalității prin cardiopatie ischemică, creșterea frecvenței hemoragiei cerebrale și a hipertensiunii arteriale (121, 122, 124).

• Consumul regulat moderat (≈30 ml etanol/zi) este asociat cu scăderea mortalității prin cardiopatie ischemică, scăderea incidenței infarctului miocardic și a claudicației intermitente. Afirmația este susținută de date epidemiologice (transversale și prospective) coronarografice și morfopatologice (121—124). Cel mai complex studiu prospectiv (Framingham), desfășurat pe 24 ani, relevă, la bărbați, relația inversă între consumul de alcool, incidența cardiopatiei ischemice (toate formele de manifestare clinică) și a claudicației intermitente. La femei, relația inversă este demonstrată în cazul anginei pectorale. Nu se poate stabili nici o relație între consumul de alcool, hemoragia cerebrală, accidentul vascular aterotrombotic (sau insuficiența cardiacă congestivă) (123).

• Consumul ocazional dar foarte crescut de alcool (cantitativ global depășește suma consumului zilnic) are aceleași efecte ca și consumul regulat crescut (121).

• Tipul băuturii alcoolice nu influențează asocierea cu organopatiile aterosclerotice. Se pare că singurul element care decide această relație este conținutul în etanol (121).

• În evaluarea riscului aterogen al alcoolului trebuie prudență deoarece acesta are și efecte cardiovasculare extraaterosclerotice, cum este lezarea directă a fibrelor miocardice (cardiomiopatia alcoolică).

• Consumul de alcool este asociat cu alți FRA: HLP (tip IV, II B, V), fumatul, HTA, obezitatea. Creșterea HDL este implicată în conferirea protecției antiaterogene de către consumul regulat dar moderat de alcool (121).

• Aprecierea globală a consumului de alcool trebuie să ia în considerare rolul său în frecvența crescută a cirozei hepatice, neoplasmelor, accidentelor de circulație, în scăderea calității condiției psihoafective și în producerea delicvenței.

III.7.2. EVALUAREA CONSUMULUI DE ALCOOL

Evaluarea consumului de alcool se face prin chestionare care vizează: a) consumul din ziua precedentă, b) consumul din ultimele 7 zile, minus ziua precedentă (124). Se notează tipul băuturii și cantitatea (în „ml"), apoi se calculează conținutul în etanol ținînd seama de următoarele echivalențe: 30 gr (ml) etanol este conținut în: 900 ml bere, 240 ml vin, 60 ml țuică, whisky, coniac. În calculul bilanțului energetic: 1 gr etanol = 7 Kcal.

Gradarea c o n s u m u l u i c r o n i c de alcool este arbitrară. Se obișnuiește următoarea segregare (121, 124):

- Consum excesiv ⩾ 60 gr (ml) etanol/zi;
- Consum crescut > 30 — < 60 gr (ml) etanol/zi;
- Consum moderat: aproximativ 30 gr (ml)/zi;
- Consum scăzut: 4 — < 30 gr (ml)/zi.

Noțiunea de „consum moderat" nu este bine definită și probabil nici nu va putea fi generalizată datorită variabilității susceptibilității individuale și a problemelor sociale conexe (123).

Evaluarea c o n s u m u l u i o c a z i o n a l este dificilă și adesea furnizează rezultate incorecte.

Întotdeauna se analizează cauzele consumului de alcool: insatisfacții profesionale, socio-economice, familiale, sexuale, tradiție, ambianță sau acces nelimitat la băuturi alcoolice.

Depistarea consumului de alcool se însoțește de investigarea FRA asociați: HTA, HLP tip IV, II B, V, III, obezitatea, fumatul sau a factorilor de antirisc: tipul comportamental B, agregarea trombocitară și concentrația Col — HDL.

III.7.3. CONTROLUL CONSUMULUI DE ALCOOL

Deși numeroase cercetări relevă relația inversă între consumul moderat de alcool și unele organopatii aterosclerotice, Comitetul de Experți OMS (17) nu recomandă utilizarea lui în acest sens. Avînd în vedere rolul său în morbiditatea și mortalitatea extraaterosclerotică și asocierea cu alți FRA, se indică reducerea la minimum a consumului sau chiar abandonarea sa (121—15). În acest sens, trebuie intensificată și campania antialcoolică la nivel național.

III.8. SEDENTARISMUL

III.8.1. GENERALITĂȚI; EVALUAREA RISCULUI ATEROGEN

Deși activitatea fizică este parte integrantă din viața omului, în ultimele șase decenii, intensitatea ei a scăzut. În țările dezvoltate și în curs de dezvoltare, sedentarismul a devenit, astfel, un atribut al stilului de viață modern.

Regimul de activitate fizică (RAF) este corelat cu aterogeneza și organopatiile aterosclerotice pe multiple planuri. Vom reda principalele concluzii ale studiilor reprezentative din acest domeniu.

• RAF crescut este asociat cu scăderea prevalenței și incidenței morbidității și mortalității prin cardiopatie ischemică. Afirmația se bazează pe rezultatele multiplelor studii epidemiologice transversale și prospective, fără a exista însă un consens unanim (126—129). Comitetul de Experți OMS (17) consideră că nu există nici o relație directă între RAF și riscul cardiopatiei ischemice nici la nivel individual nici la nivel populațional. Totuși, Comitetul acordă o înaltă prioritate acestui factor în prevenirea cardiopatiei ischemice, datorită evidenței asocierii demonstrată statistic. Unele studii prospective relevă, în cazul sedentarismului, caracterul său de FRA, independent de vîrstă, HTA, fumat sau colesterolemie (127, 128).

Pe baza acestor date s-a enunțat „ipoteza exercițiului" care presupune că exercițiul fizic protejează bărbatul împotriva cardiopatiei ischemice (128).

• RAF scăzut este asociat nu numai cu creșterea morbidității și mortalității prin cardiopatie ischemică ci, fapt important, se corelează direct cu frecvența obezității, HLP, HTA (126—129).

• Relația statistică dintre RAF și cardiopatia ischemică este influențată de o serie de parametri: statusul socio-economic, calitatea educației, factorul genetic, tipul comportamental A.

III.8.2. EVALUAREA REGIMULUI DE ACTIVITATE FIZICĂ

Evaluarea RAF se face prin: a) aprecierea energiei cheltuite (Ec) în cadrul profesiei, b) aprecierea Ec în timpul liber, cu ajutorul chestionarelor (Anexa XIII). Intensitatea activității fizice se exprimă în (126, 130): a) Kcal/unitatea de timp,

b) MET, c) consumul maxim de oxigen (VO2 max), d) Kilogram-metri/minut sau Watt, e) frecvenţa cordului.

Stabilirea sedentarismului sau RAF scăzut nu este standardizată. Ea se face în cadrul calculării bilanţului energetic. Evidenţierea unui consum energetic mai mic decît ingestia energetică la un subiect care nu depune activităţi fizice profesionale sau extraprofesionale, îndreptăţeşte etichetarea sedentarismului. Această metodă are însă dezavantaje, fiabilitatea este redusă iar rezultatele nu sînt prea corecte. Inconvenientele se amplifică în cadrul investigaţiilor RAF la nivel populaţional (126).

În prezenţa sedentarismului se vor face investigaţii pentru elucidarea cauzelor sale. La modul general se poate invoca: creşterea tehnicizării, a mijloacelor de locomoţie, a numărului de ore petrecute în faţa televizorului. În mod special — particularizat la nivel individual — se poate depista: criza de timp, lipsa energiei fizice (de fapt consecinţă a sedentarismului), dezinteresul şi voinţa scăzută, nivelul redus al educaţiei sanitare referitor la medicina sănătăţii (126).

La orice sedentar se vor evalua: HTA, HLP, obezitatea şi alţi FRA cu care se asociază frecvent.

III.8.3. COMBATEREA SEDENTARISMULUI

Măsurile de combatere a sedentarismului sînt redate în tabelul III.8.1. Realizarea lor la nivel individual este mai facilă decît implementarea la scară populaţională. Este clar că nu se va

Tabel III.8.1.

Măsuri de combatere a sedentarismului care reduc riscul aterogen (126)

I. *Efectul benefic al exerciţiului fizic* (*EF*)
● Ameliorarea altor FRA: HTA, obezitatea, DZ tip 2, HLP
● Îmbunătăţirea funcţiei şi eficienţei cardiovasculare
● Creşterea vascularizaţiei miocardice
● Creşterea rezistenţei la fibrilaţie ventriculară sau alte aritmii
● Scăderea tendinţei la trombogeneză
● Îmbunătăţirea toleranţei la stres

II. *Metodologia practicării EF izotonic (dinamic, aerob) la adulții sedentari*

1. Tipul exercițiului mers pe jos rapid, alergare, ciclism, înot.

2. Intensitatea EF se va evalua în funcție de frecvența cardiacă, conform tabelului. Frecvența maximă, în funcție de vîrstă se obține din formula:

FM = 220 – vîrsta (ani)

Se recomandă începerea EF corespunzător unei frecvențe de 60–70% din FM sau chiar mai puțin. Apoi; gradat se va crește intensitatea pînă la 70–85% din FM care se va atinge în cîteva săptămîni sau luni.

Vîrsta (ani)	Frecvența maximală (FM)	Frecvența recomandată	
		70% FY	85% FV
25	200	140	170
30	194	136	165
35	188	132	160
40	182	128	155
45	176	124	150
50	171	119	145
55	165	115	140
60	159	111	135
65	153	107	130

3. Durata la începerea programului este de 10–15′ apoi se progresează pînă la 20–60′ corespunzător unui consum de cel puțin 300 Kcal/exercițiu. (Anexa XIII)

4. Frecvența exercițiilor trebuie să corespundă unui consum energetic de cel puțin 1000 Kcal/săptămînă. Această înseamnă 3–5 zile de EF/săptămînal. (Anexa XIII).

5. Precauții ● După vîrsta de 35 ani sau la subiecții care cumulează mai mulți FRA (inclusiv agregarea familială a CI) este bine să se efectueze ECG de efort la începerea programului.

● EF va fi oprit dacă apar dureri de piept, aritmii, palpitații, dispnee accentuată.

putea crește RAF decît prin modelarea corespunzătoare a timpului liber. În acest sens este interesant să constatăm într-un excelent eseu (131) că, statisticile care abordează „industria timpului liber" nici măcar nu amintesc de această problemă, rezumînd aspectele delicate ale unor sarcini profilactice de importanță majoră.

III.9. FUMATUL

III.9.1. GENERALITAȚI; SEMNIFICAȚIA RISCULUI ATEROGEN

Efectele fumatului asupra sănătății sînt deosebit de grave iar prin corelarea cu implicațiile sociale ale acestui obicei, se oferă imaginea sumbră a unei toxicomanii care are în prezent una din cele mai mari extinderi în lume. Consumul anual de țigarete de către populația globului este de 4000 de miliarde. În Europa, fumatul cuprinde peste 50% din populația adultă, dar cel mai îngrijorător fenomen este creșterea frecvenței fumatului la copii. S-a ajuns astfel ca, în unele țări, între 10—15 ani, 30% din copii să fumeze regulat (133). La noi în țară, statistici recente confirmă o frecvență a fumatului de 34,3—56,1% la bărbați și 3,9—18,1% la femei*. La copii (10—14 ani), frecvența este 11,1% la băieți și 4,4% la fete (133). În unele țări (SUA), datorită unei intense campanii antifumat, frecvența, la bărbați, a scăzut în ultimii 10 ani, cu 15%, la femei, prevalența a rămas nemodificată, iar la copii (în special la fete), frecvența este în creștere (13).

Studii epidemiologice reprezentative — transversale și prospective — stabilesc că fumatul este unul din cei mai importanți FRA din patologia umană. Afirmația se bazează pe următoarele date mai importante (15, 17, 20, 132—137).

• Atît mortalitatea cît și morbiditatea prin cardiopatia ischemică sînt mai mari la fumători, fiind direct proporționale cu numărul țigărilor fumate și durata obiceiului. Țigările cu filtru sau cu conținut redus de nicotină nu conferă nici o protecție cardiovasculară (136, 137). Fumatul cu pipa sau țigări de foi, se asociază cu un risc mai scăzut, comparativ cu fumătorii de țigarete clasice, dar totuși crescut, comparativ cu nefumătorii. Exfumătorii au o incidență mai redusă a infarctului miocardic și mortalității prin cardiopatie ischemică, comparativ cu cei care continuă să fumeze. Fumatul pasiv este o realitate care poate fi cuantificată (134), ca atare este considerat FRA. Cu deosebire este nociv la bolnavii cu angină pectorală (132).

• Riscul pentru boala cerebrovasculară, la fumători, este mai mic decît pentru cardiopatia ischemică. În cadrul

---

* Variația frecvenței este în funcție de județul investigat.

acestei asociații, mai frecvent apare hemoragia subarahnoidiană.

• În cazul arteriopatiei obstructive a membrelor inferioare, riscul conferit de fumat este mai mare decît în cazul cardiopatiei ischemice;

• Se pare că frecvența HTA nu este mai mare la fumători fiind explicată prin faptul că aceștia au o greutate corporală mai mică decît nefumătorii. Totuși decesul prin HTA la fumători este mai mare comparativ cu nefumătorii;

• Riscul aterogen al fumatului este mult amplificat de alți FRA: HLI, HTA, obezitate, DZ, sedentarism, utilizarea anticoncepționalelor, scăderea col HDL (132).

III.9.2. EVALUAREA FUMATULUI

Cel mai simplu mod de evaluare a intensității fumatului s-a dovedit a fi utilizarea unor chestionare care să stabilească numărul de țigări fumate pe zi. Este absolut necesar să fie precizată vîrsta la care a debutat fumatul și tipul de fumat (pipă, țigări de foi, țigarete clasice ± filtru ± conținut redus de nicotină). În funcție de numărul de țigări fumate se stabilește următoarea ordine: nefumători, exfumători (de cînd), fumători slabi (<10 țigări/zi), obișnuiți (11—20 țigări/zi) și mari fumători (>20 țigări/zi).

Cauzele fumatului pot fi doar aproximativ depistate (132): spirit de imitație, exemplul părinților sau al anturajului, lipsa educației sanitare, acces crescut la țigări datorită prețului redus, propagandă antifumat defectuoasă.

La orice fumător trebuie investigați și ceilalți FRA.

III.9.3. COMBATEREA FUMATULUI

Măsurile de combatere a fumatului sînt redate în tabelul III.9.1. Atît realizarea individuală cît și implementarea la nivel populațional este destul de dificilă deoarece fumatul produce dependență, generată prin mecanism necunoscut. Faptul că în SUA s-a reușit reducerea frecvenței acestui obicei este un fapt încurajator.

Tabel III.9.1.

Strategia și metodologia luptei antitabagice; (detaliile se găsesc în indicațiile bibliografice: 132, 133)

I. *PROFILAXIA PRIMARĂ*

1. Se adresează celor ce nu fumează, în special copiilor și tinerilor
2. Metodologia cuprinde:
   - Intensificarea acțiunilor de educație sanitară antifumat cu toate mijloacele mass-media și în toate rîndurile populației în special școli, universități, cluburi pentru tineret.
   - Intensificarea rolului pozitiv, de nefumător al părinților, prietenilor mai vîrstnici, educatorilor, profesorilor, personalului medical și medicilor. Fiecare medic și fiecare instituție sanitară să fie un nucleu de luptă antitabagică.
   - Accentuarea propagandei antifumat și interzicerea propagandei pentru tutun și țigări de orice fel.
   - Urmărirea respectării legislației antifumat: Legea 3/1978 respectiv intensificarea fumatului în unități sanitare (Buletin M.C. nr. 5/1975) în școli (ordinul MEI nr. 1085/1979) și în diferite localuri sau mijloace de transport. Aplicarea de pedepse pentru contravenienți.
   - Scăderea producției de țigări, creșterea prețului de vînzare.

II. *PROFILAXIA SECUNDARĂ*

1. Se adresează celor ce fumează, în scopul abandonării definitive a fumatului
2. Metodele renunțării la fumat sînt numeroase dar eficiența lor este îndoielnică. Totuși anumite rezultate pozitive există chiar la nivel populațional ceea ce justifică aplicarea lor.
   a) Metode bazate pe convorbiri individuale purtate de medic sau psiholog
   b) Psihanaliză sau hipnoză
   c) Metode de autocontrol ce produce schimbarea comportamentului și a atitudinii față de țigări: purtarea în permanență a unui obiect în mînă, evitarea prietenilor fumători și a circumstanțelor în care se fumează, să se bea cel puțin 4 pahare de apă rece/zi, utilizarea unor substituenți (guma de mestecat, boabe de cafea care se ronțăie), numărarea pînă la 100 și înapoi la 0 în cazul unui impuls puternic pentru fumat, spălarea pe dinți după fiecare masă.
   d) Practicarea strategiei aversiunii: șocul electric, suprasaturarea cu nicotină prin suflarea fumului în față
   e) Metode farmacoterapice: lobelină, gumă de mestecat cu nicotină
   f) Acupunctura (introducerea acului în tragus)
   g) Terapia de grup sau în dispensare antitabagice
   h) Combinarea metodelor individuale (a—f) cu cele de grup.

Precizare: În mod virtual toate tehnicile pot avea efect. Se recomandă ca la început aplicarea lor să se facă intensiv urmată de consolidarea periodică și atenționarea permanentă asupra eventualei reveniri comportamentale la vechiul obicei.
3. Diminuarea riscului fumatului (în eventualitatea că măsurile de la punctele I. 1 și I. 1. 2. au eșuat) prin:
a. Reducerea posibilității fumătorilor pasivi în familie și colectivități (eventual reactualizată legiferarea)
b. Evitarea inhalării profunde („tras în piept"), fumatul jumătăților de țigarete, utilizarea filtrului, porttigaretului, fumatul de pipă și a țigărilor de foi.
c. Diminuarea concentrației agenților nocivi în țigări (1 mg nicotină/țigară)

Realizînd, în permanență că starea normală este cea de nefumător, și că nu există protecție conferită de pipă, filtru, conținutul redus de nicotină sau țigările de foi și că, nu există un prag de siguranță sub care se poate fuma este singura cale de abandonare a fumatului și de intensificare la maximum a campaniei antitabagice, în special în rîndul copiilor.

III.10. FACTORII PSIHOSOCIALI ȘI COMPORTAMENTALI

III.10.1. GENERALITĂȚI, SEMNIFICAȚIA RISCULUI ATEROGEN

Legătura dintre factorii psihosociali și ateroscleroză s-a făcut de mulți ani. Inițial, această legătură a avut la bază stresul psihic care declanșează atacul de cord. Ulterior, a fost amplu dovedită prin cercetări epidemiologice transversale și prospective predominant în domeniul cardiopatiei ischemice. Aproape că nu există parametru al vieții psihoafective sau sociale care să nu fie investigat în această boală. Evident, importanța rezultatelor este variabilă și interpretarea are în vedere noile cercetări asupra biologiei comportamentului. Acest cîmp de investigație interdisciplinar (neurobiologie, fiziologie, psihologie), cunoscut și sub numele de „știința biocomportamentului" este de dată recentă (139) oferind o interpretare științifică a legăturii posibile dintre ateroscleroză, comportament, procese

neuroendocrine și funcțiile creierului. Acestea sînt condiționate atît genetic cît și de factori cîștigați, dintre care deosebit de importanți sînt cei socio-profesionali și economici. La rîndul său biocomportamentul modificat induce tulburări care se manifestă sub diferite forme; obiceiul de a fuma, comportament alimentar abuziv, consum crescut de alcool, sedentarism, tulburări de somn, reacții inadecvate la emoții și stresori.

O recentă sistematizare (138) clasifică factorii psihosociali și comportamentali cu rol de FRA astfel:

Factori cu mecanism aterogen cunoscut: fumatul, comportamentul alimentar abuziv, comportamentul sedentar. Aceștia recunosc un puternic determinism socio-cultural și psihologic;

Factori cu mecanism aterogen necunoscut:

- Tulburări emoționale cronice;
- Intensă activare comportamentală: tipul comportamental A;
- Alți factori a căror acțiune aterogenă este incertă: suprasolicitări profesionale, dezavantaje și dezinserție socială, schimbări individuale pe plan social.

Factori cu mecanism hipertensiv (deci cu rol de „factor de risc hipertensiv"): status-socio-economic scăzut, stare de vigilență încordată și cronică, reacții inadecvate la stresori și emoții puternice;

În cele ce urmează sînt prezentate principalele concluzii ale studiilor reprezentative care urmăresc relațiile dintre tulburările emoționale cronice, tipul comportamental A și cardiopatia ischemică.

• Tulburările emoționale cronice asociate cu cardiopatia ischemică sînt anxietatea, depresia, nevroza, epuizarea emoțională, tulburările de somn, hipocondria sau somatizarea acuzelor emoționale (138). Studii epidemiologice retrospective și prospective relevă puternica asociere a acestor tulburări emoționale cu diferite manifestări ale cardiopatiei ischemice, în special cu angina pectorală și infarctul miocardic. Se confirmă că tulburările emoționale cronice, preced tabloul clinic al cardiopatiei ischemice. În cazul infarctului miocardic, fenomenul este semnalat sub forma unui prodrom denumit sugestiv „anul dinaintea infarctului miocardic", caracterizat prin stare de epuizare și depresie (150).

Prevalența tulburărilor emoționale cronice în populația generală nu se cunoaște, se estimează doar că ele dublează riscul pentru cardiopatia ischemică.

• Tipul comportamental A, ca formă de manifestare a activării exagerate comportamentale, se caracterizează prin parametri redați în tabelul III.10.3. Multiple studii epidemiologice transversale și prospective relevă puternica asociere cu manifestările clinice angiografice sau morfopatologice ale cardiopatiei ischemice (138, 141, 142, 144—147). Există și cercetări care nu evidențiază asocierea, motiv pentru care Comitetul de Experți OMS (17) consideră că între tipul comportamental A și cardiopatia ischemică nu există o legătură cauzală. Tipul comportamental A relevă o serie de componente fiziologice și comportamentale specifice, dar fiind greu de cuantificat, nu permit evaluări comparative decît aproximative. Cu toate acestea este interpretat ca un FRA fără a i se acorda de către toți autorii (17), caracterul independent deși unii îi atribuie și această proprietate (138).

Prevalența tipului comportamental A în populația generală variază de la 15—80% (138), stabilit fiind că prezența sa mărește riscul pentru angina pectorală de 2,3 ori iar pentru infarctul miocardic, de 4,3 ori. Riscul este mai mare la bărbații tineri sau la femeile cu vîrsta între 45—54 ani (138, 144).

III.10.2. EVALUAREA FACTORILOR PSIHOSOCIALI ȘI COMPORTAMENTALI

Evaluarea factorilor psihosociali și comportamentali în practica medicală este o problemă dificilă și încă nestandardizată. Dificultățile evaluării sînt precedate de lipsa definițiilor unitare asupra stresului, răspunsului la stres, stresorilor, fenomenelor emoționale și comportamentale (17, 138, 149). Lipsa conceptelor clare și a metodologiei unitare explică unele rezultate discordante sau chiar semnificația incertă care se acordă azi unor parametri, cum sînt suprasolicitările profesionale, dezinserția socială, schimbările individuale pe plan social, calitatea educației, profesia, statusul socio-economic (17, 138).

• Evaluarea tulburărilor emoționale cronice în practica medicală, se poate realiza cu ajutorul chestionarelor care estimează anxietatea, depresia, nevroza etc. Aceasta presupune colaborarea cu psihiatrul și psihologul. Prodromul, denumit „anul dinaintea infarctului miocardic", se evaluează prin „chestionarul Maastricht" (150). O cuantificare globală a evenimentelor, ce modifică calitatea vieții prin tulburări emoționale cronice, este posibilă cu ajutorul „scării" din tabelul III.10.1 (140, 148). Ea se folosește la interval de trei luni. Sco-

Tabelul III.10.1.

Scara schimbărilor intervenite în viața omului (148)

Scorul mediu*	Evenimentul intervenit
100	Decesul partenerului de viață
73	Divorț
65	Separarea cuplului
63	Detențiunea
63	Decesul unui membru apropiat al familiei
53	Boală sau rănire personală
50	Căsătorie
47	Pierderea serviciului
45	Reîmpăcarea cuplului
45	Pensionarea
44	Modificări ale stării de sănătate ale unui membru de familie
40	Sarcină
39	Probleme sexuale
39	Sosirea unui nou membru în familie
39	Readaptarea în afaceri
38	Schimbări în situația financiară
37	Moartea unui prieten apropiat
36	Schimbarea locului de muncă
35	Schimbarea numărului de dispute cu partenerul de viață
31	Probleme bănești importante
30	Iminența unei probleme bănești, necesitatea unui împrumut
29	Schimbare în responsabilitatea profesională
29	Plecarea fiului sau ficei
29	Dificultăți cu familia prin alianță
28	Reușită personală excepțională
26	Început sau sfîrșit de activitate al soției
26	Început sau sfîrșit de școlaritate
25	Schimbare în condiția de trai
24	Schimbarea obiceiurilor personale
23	Dificultăți cu persoane de conducere
20	Schimbări în orele sau în condițiile de lucru
20	Schimbare de reședință
20	Schimbare în probleme școlare (de studiu de orice grad)
19	Schimbare de ritm (de activitate sau de viață)
19	Schimbare de practici religioase
18	Schimbare de activități sociale
17	Datorii bănești de importanță medie
16	Schimbarea obiceiurilor legate de somn
15	Schimbarea numărului de membri ai unei familii care conviețuieşte în același spațiu
13	Schimbări în obiceiurile alimentare
13	Vacanță — concediu
11	Contravenții și infracțiuni minore.

* Se apreciază că scorul mediu tolerabil este de 20 pentru 3 luni

Tabel III.10.2.

Chestionarul și scorul utilizat în studiul FRAMINGHAM pentru stabilirea tipului comportamental A (144)
Comportamente și calități care vă caracterizează

	foarte adevărat	adevărat	aproape adevărat	de loc
1. Doriți foarte mult să fiți cel mai bun în majoritatea lucrărilor (situațiilor)?	1	0,67	0,33	0
2. De obicei sînteți presat de timp?	1	0,67	0,33	0
3. Sînteți plin de energie?	1	0,67	0,33	0
4. Vă place să conduceți și să dominați?	1	0,67	0,33	0
5. Mîncați prea repede?	1	0,67	0,33	0
Pentru toți cei care lucrează. Ce vă caracterizează într-o zi obișnuită la servici :				
		da	nu	
6. Vă simțiți adesea presat de timp?		1	0	
7. V-a preocupat adesea lucrul Dvs. atît de mult încît v-ați gîndit la el și după orele de servici?		1	0	
8. Obligațiile de servici au depășit adesea limitele Dvs. de energie și capacitate de muncă?		1	0	
9. Vă simțiți adesea nesigur, nemulțumit, nesatisfăcut de modul în care v-ați făcut munca?		1	0	
Pentru casnice. Cu privire la munca în casă				
6. Vă simțiți adesea presată de timp?		1	0	
7. Lucrul Dvs. v-a preocupat atît de mult încît v-ați gîndit la el toată ziua?		1	0	
8. Lucrul în casă îl considerați, în general, un efort mare?		1	0	
9. Ați avut adesea sentimente de nemulțumire?		1	0	
Pentru toți				
10. Cînd aveți de așteptat ceva, deveniți frămîntat?		da 1	nu 0	

Pentru calculul scorului, se adună punctajul pentru întrebările 1—10, iar rezultatul se împarte la 10. Pentru bărbați între 45 și 54 de ani și între 55 și 64 de ani un scor cuprins în intervalul (0.4—1.0) înseamnă comportament de tip A, iar (0.0-0.399) comportament de tip B. Pentru femei între 45 și 54 de ani un scor cuprins în intervalul (0.334—1.0) înseamnă comportament de tip A, iar (0.0—0.3) comportament de tip B, Pentru femei între 55 și 64 ani valoarea 0.299 separă comportamentul de tip A de cel de tip B.

rul tolerabil pentru această perioadă este de 20. Creşterea lui indică amplificarea riscului pentru cardiopatia ischemică.

• E v a l u a r e a t i p u l u i c o m p o r t a m e n t a l A se face prin: a) metoda interviului (145) (Rosenman); b) metoda JAS (Jenkis activity survey) (146); c) metoda chestionarului Framingham (144). Primele două sînt extrem de laborioase. Este recomandabilă metoda Framingham care, după rezultate, permite o evaluare satisfăcătoare a relaţiei dintre tipul comportamental A şi prevalenţa/incidenţa cardiopatiei ischemice (Tabel III.10.2).

O identificare globală a tipului comportamental A se poate face conform datelor din tabelul III.10.3.

Concomitent cu evaluarea factorilor psihosociali şi comportamentali se pot investiga şi alţi FRA cu care este posibilă asocierea.

Tabel III.10.3.

Modul de identificare a comportamentului de tip A (147)

I. Sentimentul urgenţei (starea de alertă) (Componenta nr. 1.)

Manifestări psihomotorii

1. Faţă încordată, exprimînd tensiune şi anxietate
2. Mişcări orizontale rapide ale globilor oculari în timpul conversaţiei
3. Clipit rapid (de peste 40 de ori pe minut) în timpul conversaţiei
4. Mişcarea ritmică rapidă din genunchi sau ciocănitul cu degetele în tăblia mesei
5. Vorbirea repezită, frecvent disritmică, cuprinzînd „înghiţirea" cuvintelor de la sfîrşitul propoziţiilor
6. Pocnirea limbii de dinţii din faţă în timpul vorbirii uzuale

Testarea directă a comportamentului (întrebări care trebuie presărate pe parcursul conversaţiei)

7. Cel care interoghează, punînd o întrebare al cărui răspuns, în context, este clar, devine în mod intenţionat anost, plictisitor sau repetitiv şi apoi începe să se bîlbîie. Va întrerupe pacientul acest mod de a întreba, cu răspunsul său?
8. Acelaşi procedeu, dar se utilizează o a doua întrebare
9. Acelaşi procedeu, dar se utilizează o a treia întrebare

Date biografice semnificative

10. Subiectul mărturiseşte că se angajează în mai multe activităţi deodată (ex. citeşte în timp ce se bărbiereşte cu maşina electrică ori mănîncă etc.).
11. Subiectul mărturiseşte că, în timpul conversaţiei cu alte persoane, obişnuieşte să se gîndească la alte lucruri, neacordînd întreaga atenţie interlocutorului
12. Subiectul declară că mănîncă şi merge repede şi că nu-i place să zăbovească la masă după ce mănîncă

13. Subiectul se laudă că ajunge la timp în toate împrejurările 14. Subiectul declară că îi este greu să stea fără să facă nimic. 15. Subiectul menționează că soția l-a avertizat că ar trebui să încetinească ritmul atît în muncă cît și în diverse acțiuni din viața curentă 16. Subiectul substituie adesea, în conversație, cifre în locul cuvintelor (metaforelor). II. **Starea de ostilitate, de animozitate** (Componenta nr. 2.) Manifestări psihomotorii 1. Aspectul feței (privire, mușchii maxilari) exprimă agresivitatea 2. Tracționarea caracteristică în spate a comisurilor bucale, aproape de expunerea dinților 3. Rîs ostil, strident, neplăcut 4. Utilizarea pumnului strîns și a lovitului în masă, ori utilizarea excesivă a mișcărilor mîinilor și degetelor în timpul conversației 5. Voce răsunătoare, explozivă, staccato, frecvent neplăcută 6. Utilizarea frecventă a obscenităților 7. Subiectul devine iritat, mînios, cînd este întrebat 8. Cel care interoghează pune la îndoială unele comentarii sau acțiuni pe care subiectul le-a menționat. Va reacționa subiectul într-un fel ostil, neplăcut? 9. Subiectul este interogat despre vederile sale (de exemplu, referitoare la rivalitatea cu alte persoane, referitoare la relațiile cu celălalt sex, etc.). Va răspunde subiectul cu generalizări absolute, aproape mînioase? Date biografice semnificative 10. Subiectul își recunoaște iritabilitatea ușor de declanșat, dacă este făcut să aștepte dintr-un motiv oarecare sau dacă șofează în spatele unei alte mașini care, după părerea sa, merge prea încet etc. 11. Subiectul își exprimă neîncrederea în convingerile altora (de exemplu, neîncrederea în altruism) 12. Subiectul mărturisește că joacă orice joc (inclusiv în compania copiilor săi) cu intenția expresă de a cîștiga.

III.10.3. CONTROLUL FACTORILOR PSIHOSOCIALI ȘI COMPORTAMENTALI

Controlul factorilor psihosociali și comportamentali, în cadrul programelor de profilaxie primară a cardiopatiei ischemice, este foarte greu realizabil. S-au preconizat unele măsuri de corectare a tipului comportamental A care sînt însă nestandardizate și neincluse în recomandările OMS.

Eficiența lor este îndoielnică la subiecți practic sănătoși, care sînt mîndri de „firea“ lor, de modul în care „își rezolvă“ problemele și relațiile cu semenii. Rezultate îmbucurătoare s-au obținut doar în cadrul programului de recuperare postinfarct (130).

Lipsa efectelor convingătoare obținute prin aplicarea acestor măsuri, duce la concluzia că, în prezența tipului comportamental A, cea mai bună metodă profilactică este controlul riguros al FRA coexistenți (138).

III.11. ALȚI FACTORI DE RISC ATEROGEN

Sînt grupați sub acest titlu FRA cu importanță și semnificație variată. Unii sînt entități distincte în patologie (hiperuricemia/guta, nefropatiile, endocrinopatiile), alții reprezintă factori bioecologici fundamentali (factorul genetic, sexul, grupa sanguină, clima, altitudinea). Cea mai mare importanță o are perturbarea funcționalității sistemului „coagulare-fibrinoliză-trombociți-prostaglandine“ care, chiar dacă nu reprezintă o entitate nozologică, are implicație certă în aterogeneză și mai ales în profilaxia ei. Acești factori sînt prezentați sub forma tabelelor sinoptice (tabele III.11.1—4).

Tabel III.11.1.

Sistemul CFTP ca FRA în practica medicală (151, 158, 166, 157, 156)

SEMNIFICAȚIE ȘI EVALUARE
• Modificările pro ATG ale sistemului CFTP nu formează o entitate cu tablou clinic distinct, deși, așa cum s-a arătat în tabelul II.7 rolul lor în ATG și în determinismul unor manifestări clinice, este foarte mare.
• Investigarea CFTP se va face diferențiat în funcție de posibilitățile laboratorului, la toți bolnavii care au deja unul sau mai mulți FRA.
• Semnificație pro ATG cu următoarele modificări
a. — Creșterea: tromboxanului B_2, adezivității și agregării trombocitare, β-tromboglobulinei, factorilor de coagulare V, VII, VIII, fibrinogenului, viscozității sîngelui, numărul crescut al leucocitelor, hematiilor și hematocrit cu valoare ridicată.
b. — Scăderea: prostaciclinei, antitrombinei, fibrinolizei, activatorilor plasminogenului.

Tabel III.11.1. (continuare)

CORECTAREA TULBURĂRILOR CFTP
• Modificările pro ATG și CFTP se corectează prin: dietă hipolipidică (eventual bogată în acid eicosapentaenoic), creșterea regimului de activitate fizică, abandonarea fumatului, corectarea HL—HLP și a hiperglicemiei în DZ, ameliorarea stresului. O parte din aceste măsuri sînt valabile în cadrul profilaxiei primare populaționale. • La bolnavii la care sînt cumulați mai mulți factori de risc (grupul cu risc ATG crescut), se poate administra profilactic aspirină (160 mg/zi) și dipiridamol (225—400 mg/zi) timp îndelungat (cronic intermitent). Dozele mici de aspirină inhibă ciclooxigenaza trombocitară dar nu și cea endotelială. Efectul va fi reducerea agregării T (scade tromboxanul) care este potențat de dipirimidamol (crește C.AMP din T). • Eficiența acestor măsuri este probată de studii prospective în cadrul profilaxiei secundare a cardiopatiei ischemice și aterosclerozei cerebrale. Efectul lor benefic — în cadrul profilaxiei primare nu poate fi pus la îndoială, deși studii prospective în acest sens nu există pînă în prezent.

Tabel III.11.2.

Factorul genetic, vîrsta, sexul și semnificația lor aterogenă în practică (MPZ=mucopolizaharidoze)

A. *FACTORUL GENETIC (FG)*
I. *Semnificația riscului aterogen*
• Pentru un număr redus de bolnavi cu cardiopatie ischemică (CI) s-a demonstrat un mecanism genetic specific în cadrul unor boli produse de o singură genă: MPZ tip I și II, homocistinuria, pseudoxantoma elasticum, alcaptonuria, sindromul Werner, boala Fabry, stocarea esterilor de colesterol, HCol familială, HL familială, disbetalipoproteinemia, HTG familială (181). Recent anomaliile lipoproteinice amintite au fost descifrate la nivelul molecular prin izolarea genelor apo A I, IV, C III (cromozom 11) și apo E, C II și genei receptorilor B, E (cromozom 19). Astfel, anumite forme de HTG familiale însoțite de deficit în apo A I și C III și ateroscleroză precoce sînt produse prin perturbarea inserției ADN în gena apo A I aceasta fiind prima demonstrație la nivel de ADN a leziunilor genetice ce produc ATS (174, 175). Alte forme de HTG sînt produse prin alterarea genelor apo C III și apo E. S-au izolat șapte alele mutante ce produc HCol familială prin acțiunea asupra locusului genei receptorilor B—E (174). Unele HTG asociate cu DZ tip 2 sînt produse prin efectul aditiv a două defecte: unul linkat de gena insulinei, altul linkat de gena apo A I (ambele pe cromozomul 11) (174). Tehnologia geneticii moleculare va per-

mite în curînd efectuarea cercetărilor de epidemiologie genetică la nivelul genelor aterogene

- Pentru majoritatea CI nu s-a demonstrat nici un mecanism genetic specific. Se acceptă că în aceste cazuri ATG este produsă prin interacţiunea f a c t o r i l o r g e n e t i c i p o l i g e n i c i cu cei cîştigaţi. Evidenţierea lor se face prin analiza istoriei familiale (IF). Ea nu reuşeşte să diferenţieze net cele două categorii de factori. Se afirmă că subiecţii predispuşi genetic la ATS (CI) sînt mai vulnerabili acţiunii FRA cîştigaţi. (153)

II. *Evaluarea riscului ATG al FG* (153)

- M e t o d ă: analiza istoriei familiale care vizează rudeniile de grad I (părinţi, copii, fraţi, surori), sau mai rar cele de gradul II. Se va investiga: prezenţa organopatiilor aterosclerotice, spectrul lipidic, DZ, HTA, obezitate, uricemia, fumatul, vîrsta, sexul.
- R e z u l t a t e l e se estimează (IF pozitivă sau negativă) sau se cuantifică prin metode statistice laborioase (182)
- I n t e r p r e t a r e: IF pozitivă (agregare familială pentru organopatii ATS sau pentru ceilalţi FRA), obligă la acţiuni profilactice şi terapeutice mai agresive (ameliorarea sau suprimarea FRA). Prezenţa agregării familiale nu este neapărat produsă doar de factorul genetic ci apare şi într-un anumit context legat de FRA cîştigaţi (109, 153)

B. *VÎRSTA*

I. *Semnificaţia riscului aterogen*

- Riscul ATG creşte cu vîrsta, fapt demonstrat de numeroase studii
- FRA trebuiesc corelaţi cu vîrsta, dar aceasta nu trebuie supraestimată deoarece anumiţi FR sînt aterogeni indiferent de vîrstă (a se vedea comentariile din § III.2.3.)
- Diferenţierea acţiunilor profilactice în funcţie de vîrstă este redată în § IV

C. *SEXUL ŞI ANTICONCEPŢIONALELE ORALE*

I. *Riscul ATG, sexul şi anticoncepţionalele orale*

- Riscul ATG (RATG) (CI în special) este mai mare la bărbaţi faţă de femei indiferent de alţi FRA asociaţi.
- După menopauză RATG la femei se dublează, fenomen explicat prin creşterea concentraţiei LDL plasmatic, a colesterolemiei, şi scăderea estrogenilor endogeni, deşi asupra ultimului aspect există multe controverse. Acestea au rezultat din aplicarea estrogenilor exogeni în scopul profilaxiei şi care s-au soldat cu următoarele concluzii: a. la bărbaţii în vîrstă estrogenii în doze mari cresc RATG (infarct miocardic) b. la femeile adulte şi în vîrstă doze mici de estrogeni pot proteja împotriva CI.

Tabelul III. 11. 2. (continuare)

• Protecţia antiATG la femeile din perioada premenopauză este anulată de prezenţa DZ, ovarectomie sau de anumiţi factori socio-profesionali • Relaţia dintre apariţia infarctului miocardic (IM) şi utilizarea anticoncepţionalelor (AC) este următoarea: a. IM apare foarte rar sub vîrsta de 40 ani; b. după această vîrstă el apare la femeile fumătoare; c. AC sînt FR pentru HL—HLP, HTA, obezitate, DZ. • Se sugerează că hiperestrogenia la bărbaţii tineri ar fi FR pentru IM
II. *Evaluarea riscului ATG legat de sex şi anticoncepţionale*
• Investigarea clinică va cuprinde date asupra climaxului, operaţiilor ginecologice, tratament cu estrogeni, utilizarea estrogenilor. • Analiza altor FRA majori. • Acţiunile profilactice vor fi mai agresive la femeile ovarectomizate în climax sau la fumătoarele care utilizează anticoncepţionale

Tabel III.11.3.

Guta, hiperuricemiile şi aterogeneza

I. *Semnificaţia riscului aterogen*
• Guta dublează riscul apariţiei CI. • Se pare că hiperuricemia asimptomatică (HU) este semnificativ asociată cu CI. • Majoritatea autorilor consideră că HU şi guta nu sînt FRA independenţi. Aterogenitatea lor este conferită de asocierea cu HL—HLP, obezitatea, HTA (109). Un singur studiu demonstrează că HU este FR pentru CI, independent de obezitate (160).
II. *Evaluarea hiperglicemiei şi gutei*
• Datele clinice sînt utile în diagnosticul gutei. • Dozarea uricemiei (două valori) este obligatorie pentru HU. Valori repetate peste 7 mg/dl sînt patologice. HU asimptomatică nu se tratează decît în cazul unei uraturii peste 1200 mg/24 h (Detalii în ref. 3) • În cazul HU ± gută se va efectua screeningul familial şi evaluarea altor FRA.

Tabel III.11.4.

Alţi factori de risc aterogen (109, 139)

I. *Semnificaţia riscului aterogen*
• Există numeroase lucrări asupra riscului ATG asociat cu unii parametri redaţi în anexa III (necomentaţi în capitolele anterioare). Importanţa lor în aterogeneză este inegală. Nici unul nu justifică introducerea în grupul FRA major, ca atare sînt etichetaţi FRA minori
II. *Evaluare*
• Nu toţi FRA minori vor fi evaluaţi în practică.
• O atenţie deosebită se va acorda: modificărilor ECG (de repaus şi post exerciţiu), tulburărilor de circulaţie coronariană evidenţiate prin tehnici nucleare, scăderii capacităţii vitale, zgomotului carotidian evidenţiat anterior de muşchiul sternocleidomastoidian (este factor predictiv al ATS carotidiene şi al accidentelor vasculare cerebrale) (154), tahicardiei. O parte din aceşti factori pot fi amelioraţi sau dacă acest lucru nu este posibil va fi ameliorat prin FRA majori cu care eventual sînt asociaţi.

BIBLIOGRAFIE

1. HÂNCU, N., *Tratat de medicină internă* sub redacţia R. Păun., vol. VII, *Bolile metabolice şi nutriţionale* (redactor responsabil I. Mincu), Editura Medicală, Bucureşti 1985 (sub tipar).
2. MINCU, I., HÂNCU, N., *Lipidologie clinică*, vol. I, *Dislipidemiile*, Editura Medicală, Bucureşti, 1976.
3. MINCU, I., HÂNCU, N., *Bolile metabolice în practica medicală*, volumele I şi II, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1981.
4. MINCU, I., HÂNCU, N., *Lipidologie clinică*, vol. II, *Obezitatea*, Editura Medicală, Bucureşti, 1983.
5. DUŢU, AL., HÂNCU, N., *Propedeutica bolilor metabolice şi nutriţionale*, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1985 (sub tipar).
6. HAVEL, R. J., şi colab., *Metabolic Control and Disease*, editori PH. K. BONDY şi L. E. ROSENBERG., ediţia VIII-a, W. B. SAUNDERS, Co, Philadelphia, 1980, 393—494.
7. ALAUPOVIC, P. şi colab., *Proceedings of the Workshop on Apolipoprotein Quantification*, sub redacţia K. LIPPEL., NIH. Pb., 83—1266, Bethesda, 1983, 27—54.

8. GOLDSTEIN, J. L., BROWN, M. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease* sub redacţia J. B. STANBURY şi colab., ediţia V-a., Mc GRAW-HILL Book Co., New York, 1983, 672—713.
9. BROWN, M. S. şi colab., în *ibidem* 8, 655—671.
10. ASSMAN, G., *Lipid Metabolism and Atherosclerosis*, F. K. Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart, 1982.
11. GOTTO, N. M., WITTLES, E. H., *Prevention of Coronary Heart Disease*, sub redacţia N. M. KAPLAN J. STAMLER., W. B. Saunders. Co., Philadelphia, 1983, 33—51.
12. GOTTO, A. M. jr., RIFKIND, B. M., *Atherosclerosis Review* sub redacţia A. M. GOTTO. jr., R. PAOLETTI, vol. 9, Raven Press, New York, 1982, 1—12.
13. LRC Population Studies Data Book., vol. I, *The Prevalence Study*, NIH. Pb., 80—1527, 1980.
14. HALPERN, M. J., *Latent Dyslipoprotaeinemias and Atherosclerosis*, editată de J. L. DE GENNES şi colab., Raven Press, New York, 1984, 41—43.
15. AHA Committe Report, Circulation, 1980, 62, 2, 449 A—455 A.
16. LEVY, R. I., FEINLEIB, M., *Heart Disease*, sub redacţia H. Braunwald, ediţia a II-a, 1984, 1205—1234.
17. WHO Technical Report Series, 1982, 678.
18. LIPPEL, K. şi colab., Atherosclerosis, 1981, 1, 6, 406—417.
19. YAMAMURA, T. şi colab., Atherosclerosis, 1984, 50, 159—172.
20. DAVIGNON, J., şi colab., *Hypertension*, ediţia a II-a, sub redacţia J. GENEST., Mc GRAW-HILL Book Co., 1983, 810—852.
21. KANNEL, W. B., The Amer. J. Cardiol., 1976, 37, 2, 269—282.
22. KEISS, G. şi colab., Circulation, 1980, 62, supl. IV, 116—136.
23. ROUFFY, J. şi colab., Path. Biol., 1983, 31, 4, 261—270.
24. DUŢU, AL., HÂNCU, N., VEREŞIU, A., SOPON, E., *Memoriile Secţiilor Ştiinţifice*, Editura Academiei RSR, 1983, IV, IV, 2, 317—333.
25. NIH Consensus Development Conference Summary, Arteriosclerosis, 1984, 4, 8.
26. BLACKBURN, H., Cardiovascular Reviews Reports, 1980, 1, 5, 361—368.
27. GOTTO, A. M. Jr. şi colab., Circulation, 1984, 69, 5, 1067 A—1090 A.
28. CONNOR, W. E., CONNOR, S. L., Med. Clinics North America, 1982, 66, 2, 485—519.
29. KANE, J. P., MALLOY, J. P., în *ibidem* 28, 537—550.
30. GOTTO, A. M. Jr., Compr. Ther., 1978, 4, 10, 40—48.
31. ARION, C., DRAGOMIR, D., POPESCU, V., *Obezitatea la sugar, copil şi adolescent*, Editura Medicală, Bucureşti, 1983.

32. BRAY, G. A. (sub redacţia), *Obesity in America*, NIH Pb., 79—359, 1979.
33. KUO, P. T. şi colab. (sub redacţia), *Health and Obesity*, Raven Press, New York, 1983.
34. KEYS, A., Nutr. Reviens, 1980, 38, 9, 297—307.
35. HUBERT, H. şi colab., Circulation, 1983, 67, 5, 968—977.
36. LARSSON, B. şi colab., Clin. Res., 1984, 288, 1401—1404.
37. CALLAWAY, W., Ann. Int. Med., 1984, 100, 2, 296—98.
37A. HARRISON, G. G., Int. J. Obesity, 1984, 8, 481—490.
38. STUNKARD, A. J., *Eating and Its Disorders*, sub redacţia A. J. STUNKARD şi E. STELLAR., Raven Press, New York, 1984, 157—173.
39. AHRENS, E. H., Arteriosclerosis, 1984, 4, 177—79.
40. RUDERMAN, N. B. şi colab., Amer. J. Clin. Nutr., 1984, 34, 1617—21.
41. PUDEL, V. şi colab., Zeit. Psych. Med. Psychoanalise, 1975, 21, 345—362.
42. MINCU, I., *Diabetul zaharat*, Editura Medicală, Bucureşti, 1977.
43. DIABETES DATA, NIH. Pb., 79—1468, 1979.
44. NDDG, Diabetes, 1979, 28, 12, 1039—1057.
45. WHO Expert Committee ou Diabetes Mellitus, Technical Report Series, 646, 1980.
46. MEDALIE, J. H., Diabetes Care, 1979, 2, 2, 77—85.
47. KANNEL, W. B., *Ibidem* 46, 120—127.
48. KEEN, H., Diabetes, 1981, 30, Suppl 1, 49—54.
49. STEINER, G., în *ibidem* 48, 1—8.
50. PYÖRALA, K., LAAKSO, M., *Diabetes in Epidemiological Perspective*, sub redacţia J. I. MANN şi colab., CHURCHIL LIVINGSTONE Pb. Co., Edinburg, 1983, 183—248.
51. KENNEDY, L., BAYNES, J. W., Diabetologia, 1984, 26, 93—98.
52. MINCU, I., HÂNCU, N., Acta Diabetologia Romana, 1976, 2, 5—6, 1—20.
53. LEDET, T. şi colab., Diabetologia, 1979, 16, 207—209.
54. JARRETT, R. J., Diabetologia, 1984, 26, 99—102.
55. ÖSTMAN, J., Acta Med. Scand., 1983, 671, 5—10.
56. KAPLAN, N. M., în *ibidem*, 11, 113—119.
57. JARRETT, R. J. şi colab., *Complications of Diabetes*, ediţia II-a, sub redacţia H. KEEN, J. JARRETT, Edward Arnold (Pb), Londra, 1982, 179—205.
58. WEST, K M., în *ibidem*, 57, 13—19.
59. LEVIN, M. E. şi colab., *Diabetes Mellitus*, ediţia a III-a, sub redacţia M. ELLENBERG, H. RIFKIN, Medical Examination Pb. Co., New-York, 1983, 803—829.

60. FEIN, F. S. şi colab., în *ibidem*, 59, 851—863.
61. ROSS, H. şi colab., în *ibidem*, 59, 907—927.
62. CAMERINI-DAVALOS, R. A. şi colab., New Engl. J. Med., 1983, 309, 25, 1551—1556.
63. KANNEL, W. B., *Diabetes Mellitus and Obesity*, sub redacţia B. N. BRODOFF, S. J. BLEICHER, Williams Wilkins Co., Baltimore, 1982, 735—740.
64. TZAGOURNIS, M., FALKO, J. M., în *ibidem* 63, 741—748.
65. COLWELL, J. A. şi colab., Amer. J. Med., 1983, nov. 67—80.
66. BACANU, GH., *Gangrena diabetică*, Editura Facla, Timişoara, 197.
67. MOTOCU, M., Acta Diab-Romana, 1984, 10, 46.
68. SLEIGHT, T., *Oxford Textbook of Medicine*, sub redacţia D. J. WEATHERALL şi colab., Oxford University Press, Oxford, 1983, 13258—288.
69. WILLIAMS, G. H., BRAUNWALD, E., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ediţia a X-a, sub redacţia R. G. PETERSDORF şi colab., Mc GRAW-HILL Book Co., New York, 1983, 1475—1488.
70. GIFFORD, R. W. şi colab., Circulation, 1981, 64, 5, 1079 A 1089 A.
71. KIRKENDALL, W. M. şi colab., Circulation, 1980, 62, 5, 1046A—1055A.
72. KAPLAN, N. M., în *ibidem* 11, 61—72.
73. JULIUS, S., HANSSON, L., în *ibidem* 20, 679—682.
74. MOGA, A., ORHA, I., STĂNCIOIU, N., *Cardiopatiile cronice majore*, Editura Academiei R.S.R., Bucureşti, 1974.
75. VLAICU, R., DUDEA, C., *Diagnosticul bolilor cardiovasculare*, Editura Medicală, Bucureşti, 1979.
76. TURCU, E., MACARIE, C., IONESCU-DOMINIC, D., *Tratamentul hipertensiunii arteriale*, Editura Militară, Bucureşti, 1978.
77. NEGOIŢĂ, C. I., *Angina pectoris*, Editura Junimea, Iaşi, 1982.
78. ZĂGREANU, I., *Angina pectorală*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1983.
79. DUSTAN, H. P., în *ibidem* 12, vol. 2, 1977, 1—31.
80. CURB, J. D., TAYLOR, A. A., în *ibidem*, 53—84.
81. KAPLAN, N. M., Amer. J. Cardiol., 1984, 53, 2A—8A.
82. WILBER, J. A., în *ibidem* 12, vol. 7, 1980, 255—271.
83. JOINT NATIONAL COMMITEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESURE, Arch. Int. Med., 1980, 140, 1280—1285.
84. VLAICU, R. (sub redacţia), *Lecţiuni de medicină internă: Aparatul cardiovascular*, Litografia I.M.F. Cluj-Napoca, 1981, 244—272.
85. GIFRORD, R. W., JAMA, 1982, 247, 6, 781—785.
86. ROWE, J. W., New Engl. J. Med., 1983, 309, 20, 1246—1247.
87. BÜHLER, F. R. şi colab. *(Memorandum)* Bull. WHO., 1983, 61(1), 53—56.

88. SIMS, E. A. H., Hypertension, 1982, 4, Suppl. III, 43—49.
89. BERCHTOLD, P. și colab., Hypertension, 1982, 4, Suppl. III, 50—55.
90. MOSORA, N., Viața Medicală, 1977, 24, 4, 149—152.
91. DRURY, P. L., Diabetologia, 1983, 24, 1, 1—9.
92. STAMLER, J., Circulation, 1978, 58, 1, 3—19.
93. LEREN, P., *Lipoproteins and Coronary Atherosclerosis*, sub redacția G. NOSEDA și colab., ELSEVIER BIOMEDICAL PRESS, Amsterdam, 1982, 345—354.
94. STAMLER, J., Progr. Biochem. Pharmacol., 1983, 19, 245—308.
95. SAMUEL, P. și colab., Ann. Rev. Med., 1983, 34, 179—94.
96. STALLONES, R. A., Ann. Rev. Nutr., 1983, 3, 155—185.
97. BEATON, G. H., Arteriosclerosis, 1983, 2, 500—501.
98. KEYS, A., Progr. Biochem. Pharmacol., 1983, 19, 1—30.
99. MARTIN, W., Med. Hypotheses, 1983, 10, 185.
100. SCHETTLER, G., *Atherosclerosis VI*, sub redacția G. SCHETTLER și colab., Springer Verlag, Berlin, 1983, 3—11.
101. CRAWFORD, M. A., STEVENS, P. A., *New Trends in Nutrition Lipid Research and Cardiovascular Diseases*, ALAN. R.LISS., Inc., New York, 1981, 217—228.
102. NIKKARI, T. și colab., Atherosclerosis, 1983, 49, 139—148.
103. DYERBERG, J. și colab., Lancet, 1978, 2, 117—119.
104. OLINESCU, R., *Peroxidarea*, Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1982.
105. GOTTO, Y., *Lipid Peroxides in Biology and Medicine*, Academic Press. Inc., New York, 1982, 295—303.
106. TAYLOR, C. B. și colab., Amer. J. Clin. Nutr., 1979, 32, 40—57.
107. HESSLER, J. R. și colab., Arteriosclerosis, 1983, 3, 215—222
108. NUTTALL, F. Q. și colab., Diabetes Care, 1981, 4, 2, 305—309.
109. KANNEL, W. B., în *ibidem* 11, 1—20.
110. GORDON, T. și colab., Circulation, 1981, 63, 3, 500—515.
111. KRITCHEVSKY, D., *Dietary Fiber*, sub redacția G. VAHOUNY și D. KRITCHEVSKY, Plenum Press, New York, 1982, 133—138 și 187—192.
112. LAU, B. H. S. și colab., Nutr. Res., 1983, 3, 119—128.
113. SUGANO, M., *Animal and Vegetable Proteins in Lipid Metabolism and Atherosclerosis*, Alan R. Liss. Inc., New York, 1983, 51—84.
114. FESSEL, W. J., Amer. J. Med., 1980, 68, 3, 401—404.
115. THELLE, D. S. și colab., New Engl. J. Med., 1983, 308, 24, 1457.
116. CURATOLO, P. W. și colab., Ann. Int. Med., 1983, 98, Part. I, 641—653.
117. DUSTAN, H. P., Ann. Int. Med., 1983, 98, Part. I, Nr. 5, Part. I, 660—661.
118. HÂNCU, N., Acta Diab. Romana, 1983, 9, 82.

119. STUNKARD, A. J., MESSICK, S., In press 1985.
120. PUDEL, V., METZDORFF, M., OETTING, M., ZEIT. PSYCHOS. MED. PSYCHOAN, 1975, 21, 345—362.
121. HENNEKENS, CH. H., în *ibidem* 11, 130—138.
122. KLATSKY, A. L., Ann. Rev. Nutr. 1982, 2, 51—71.
123. GORDON, T., KANNEL, W. B., Amer. Heart. J., 1983, 105, 4, 667—73.
124. CRIQUI, M. H. și colab., Hypertension, 1981, 3, 557—65.
125. FEKETE, T., Viața Medicală, 1984, 31, 8, 341—346.
126. LEON, A. S., BLACKBURN, H., în *ibidem* 11, 86—97.
127. RIGOTTI, N. A. și colab., Ann. Rev. Med., 1983, 34, 391—412.
128. EICHNER, E. R., Amer. J. Med., 1983, 75, 6, 1008—1023.
129. TRAN, Z. V. și colab., Med. Sci. Sport Exercise, 1983, 15, 5, 393—402.
130. VLAICU, R., OLINIC, N., *Reabilitarea precoce a bolnavilor de infarct miocardic*, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1983.
131. UDROIU, N., *„Eu comunic, tu comunici, el comunică“*, Editura Politică, București, 1983, 146—149.
132. ARONOW, W. S., KAPLAN, N. M., în *ibidem* 11, 51—60.
133. BARNEA, M., BARNEA ELENA, *Fumatul: efecte asupra sănătății, profilaxie*, Editura Medicală, București, 1984.
134. GREENBERG, R. A. și colab., New Engl. J. Med., 1984, 310, 17, 1075—80.
135. KAUFMAN, D. N. și colab., New Engl. J. Med., 1983, 308, 8, 409—13.
136. BENOWITZ, N. L. și colab., New Engl. J. Med., 1983, 309, 3, 139—42.
137. KRALL, L. P., *Joslin's Diabetes Mellitus*, Al. Marble și colab. (sub redacția), ediția a XII-a, Editura Lea Febiger, Philadelphia, 1985, 465—484.
138. JENKIS, C. O., în *ibidem* 11, 98—112.
139. *Working Group on Arteriosclerosis of the NHLBI*, vol. 2, US Dept. of. Health and Human Service, Public Health Service, NIH, NIH Pb Nr. 81—2035, Bethesda, NID, September 1981.
140. KARASSI, A., *Infarctul miocardic acut*, ediția a II-a, Editura Medicală, București, 1979.
141. AHA Review Panel, Circulation, 1981, 63, 6, 1199—1215.
142. ROSENMAN, R. A., *Psychosomatic risk factors and coronary heart disease: Indications for specific preventive therapy*, sub redacția R. A. ROSENMAN, Hans Huber Pb, Bern, 1983, 9—15.
143. LEVI, L., în *ibidem* 142, 15—22.
144. HAYNES, S. G. și colab., în *ibidem* 142, 80—92.

145. ROSENMAN, R. H., *Coronary-Prone Behavior*, sub redacția M. DEMBROSKI și colab., Springer Verlag, New-York, 1978, 55—69.
146. JENKIS, C. O. și colab., *Jenkins Activity Survey Manual*, The Psychological Co., New York, 1979.
147. FRIEDMAN, M., Amer. Heart J., 1979, 97, 5, 551—568.
148. HOLMES, T. H., RAHE, R. H., J. Psychosomatic Res., 1967, 11, 213—218.
149. TEMOSHOK, L., *Emotions in Health and Illness: Theoretical and Research Foundations*, sub redacția L. TEMOSHOK și colab., GRUNE STRATON, New York, 1983, 207—233.
150. APPELS, A., *Biobehavioral Bases of Coronary Heart Disease*, sub redacția T. M. Dembroski și T. H. SCHMIDT, S. KARGER, Basel, 1983, 17—38.
151. PRESCOT, S. M., MAJERUS, PH. W., în *ibidem* 11, 147—160.
152. JICK, H., în *ibidem* 11, 139—146.
153. FEINLEIB, M., în *ibidem* 11, 120—129.
154. COTE, R., Canadian Med. Ass. J., 1984, 130, 997—1000.
155. MUSTARD, J. F., *Atherosclerosis: Mechanisms and Approach to Therapy*, sub redacția N. E. MILLER, Raven Press, New-York, 1983, 29—43.
156. MUSTARD, J. F., PACKHAM, M. A., New Engl. J. Med., 1984, 311, 10, 655—56.
157. GREAVE, S. M., *Diabetes and Heart Disease*, sub redacția, J. JARRETT, Editura Elsevier Sci. Pb., 1984, 47—80.
158. NEIWIAROWSKI, S., RAO, A. K., Prog. Cardiov. Dis., 1983, 26, 3, 197—222.
159. HOPKINS, P. N., WILLIAMS, R. R., Atherosclerosis, 1981, 40, 1—52.
160. FESSEL, W. J., Amer. J. Med., 1980, 68, 3, 401—404.
161. STĂNCIOIU, N., Al II-lea Congres Național de Cardiologie, 1979, 113—14.
162. OPRIAN, O., POGĂCEANU, PAULA I., *Cardiopatia ischemică*, Editura Medicală, București, 1983.
163. GUTZWILLER, F., SCHWEIZER, W., în *ibidem* 100, 783—90.
164. KANNEL, W. B., CASTELLI, W. P., în *ibidem* 100, 807—810.
165. BIERMAN, E. L., în *ibidem* 100, 947—951.
166. MUSTARD, J. F., PACKHAM, M. A., New Engl. Med., 1984, 311, 10, 665—667.
167. ENGELBERG, H., Pharmacol. Rev., 1984, 36, 2, 91—110.
168. FAIRBURN, CH. G., *Eating and Its Disorders*, sub redacția A. J. STUNKARD și E. STELLAR, Raven Press, New York, 1984, 235—258.

169. MINCU, I., MARINESCU, ELENA, *Alimentația rațională și sănătatea*, Editura Sport-Turism, București, 1984.
170. TYROLER, H. A., Am. J. Cardiol., 1984, 54, 14C—19C.
171. RIFKING, B. M., Am. J. Cardiol., 1984, 54, 30C—34C.
172. GOTTO, A. M. Jr., Circulation, 1984 (suppl. III), III, 88—94.
173. WOODCOCK, B. G., RIETBROCK, N., Klin. Wochenschr., 1984, 62, 844.
174. BRESLOW, J. L., Circulation, 1984, 69, 6, 1190—1194.
175. MOTULSKY, A. G., Circulation, 1984, 70(III), November, 26—30.
176. DE GENNES, J. L. și colab., în *ibidem* 14, 17—28.
177. DAVIGNON, J. și colab., în *ibidem* 14, 213—224.
178. ZILVERSMIT, D. B., în *ibidem* 14, 1—8.
179. REDGRAVE, T. G., în *ibidem* 14, 9—16.
180. KAPLAN, N. M., în *ibidem* 16, 849—927.
181. GOLDSTEIN, J. L., BROWN, M. S., în *ibidem* 16, 1606—1640.
182. CARTER, CH. și colab., Arteriosclerosis, 1984, 4, 5, 510—516.
183. SELTZER, H. S., în *ibidem* 59, 415—450.
184. JAMES, W. P. T., *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, vol. 13, 3; *Obesity*, November, 1984, 635—660.
185. TARAZI, R. C., New Engl. J. Med., 1985, 312, 5, 308.
186. PACCALIN, J., DABADIE, H., Bordeaux Med., 1985, 18, 3, 82—83.
187. CLERC, M., DUMON, M. F., Bordeaux Med., 1985, 18, 3, 81—82.
188. UUSITUPA, M. și colab., Diabetologia, 1985, 28, 1, 22—27.
189. KELLER, U. și colab., Diabetologia, 1985, 28, 1, 57—59.
190. HÂNCU, N., *Tratamentul cronic în medicina internă* sub redacția M. BELAȘCU, Editura Dacia, 1985 (în curs de apariție).
191. YAGI, K., Bio Essays, 1985, 1, 2, 58—61.

IV. PROFILAXIA PRIMARĂ A ATEROSCLEROZEI

IV. 1. GENERALITĂȚI

Profilaxia aterosclerozei este una din marile sarcini ale medicinii preventive actuale și viitoare. La modul general, ea se împarte în: a) profilaxia primară, care cuprinde depistarea factorilor de risc și eradicarea sau ameliorarea lor și b) profilaxie secundară, alcătuită din diagnosticul organopatiilor aterosclerotice (simptomatice sau asimptomatice) și tratamentul lor. Obiectivul lucrării — enunțat și în capitolul I — este numai profilaxia primară, deși o parte din măsurile statuate aici, pot fi prelungite și în etapa a doua.

Conform recomandărilor Comitetului de Experți O.M.S., referitoare la profilaxia cardiopatiei ischemice, valabile din punct de vedere strategic și pentru celelalte organopatii, profilaxia primară are o dublă adresabilitate: populațională și individuală.

IV. 2. PROFILAXIA PRIMARĂ POPULAȚIONALĂ

Deoarece aterogeneza/ateroscleroza este un fenomen epidemic, de masă, profilaxia primară eficientă va avea ca adresabilitate primordială întreaga populație a țării.

FRA populaționali, evidențiați pînă în prezent, sînt patoalimentația, sedentarismul, obezitatea, HLP, HTA, fumatul. Depistarea, dar mai ales ameliorarea sau eradicarea lor la nivel populațional formează obiectivul profilaxiei primare populaționale. Metodologia, redată rezumativ în tabelul IV.1, a fost

Tabel IV.1.

Profilaxia primară populațională (PPP)

OBIECTIVE (1) PPP ameliorează FRA populaționali: • Patoalimentația abuzivă • Sedentarismul • Obezitatea • HL — HLP • HTA • Fumatul *METODE (1)* I. Raționalizarea stilului de viață la nivel populațional • Adoptarea pe plan național a normelor alimentației raționale • Acestea vor ameliora obezitatea și HL — HLP • Eradicarea fumatului • Creșterea regimului de activitate fizică, ceea ce va ameliora obezitatea, HL — HLP și HTA • Pentru realizarea acestor obiective va trebui, ca la nivel populațional, să se modifice comportamentul (33). Medicul are un rol deosebit, prin dirijarea acțiunilor de educație populațională (35) II. Dispensarizarea și tratamentul HTA. *STRATEGIA GENERALĂ* • PPP trebuie să înceapă în primii ani de viață, în țările unde frecvența aterosclerozei este crescută, deci, și la noi în țară (1, 2). • Strategia rațională a PPP la adult este prelungirea celei aplicate la copii.

prezentată în detaliu în capitolele precedente. Trebuie specificat însă că:

• Profilaxia primară populațională este posibilă numai prin cooperarea dintre organele de decizie, rețeaua sanitară, populație, cu participarea directă a instituțiilor „mass-media" și a ministerelor de resort. Aceasta se realizează în cadrul programelor naționale de combatere a unor boli cronice, cum sînt cancerul, bolile cardiovasculare, diabetul zaharat, bolile respiratorii. Astfel de programe sînt în curs de desfășurare și la noi în țară.

• Profilaxia primară populațională trebuie începută în copilărie. Afirmația se bazează pe demonstrațiile indubitabile, referitoare la existența unor FRA încă din copilărie, care se „prelungesc" apoi în perioada adultă (fenomenul „tracking") (1).

Este vorba de comportamentul alimentar abuziv, obezitate, hipercolesterolemie, HTA, la care se adaugă regimul scăzut de activitate fizică și fumatul. Cercetările de morfopatologie din care se detașează cele realizate de C. Velican și Doina Velican subliniază importanța începerii profilaxiei primare a aterosclerozei în jurul vîrstei de 15 ani (17). Deși aspectele pediatrice ale aterosclerozei nu formează obiectul lucrării noastre, amintim totuși că în cazul unor FRA (comportamentul alimentar abuziv, obezitate, sedentarism), măsurile de profilaxie trebuie aplicate mult mai repede. Aceasta presupune implicarea activă a binomului „școală — părinți". În prezent, sînt în curs de desfășurare mai multe programe preventive pediatrice. Eficiența lor se va cunoaște doar în următorii ani (21).

IV. 3. PROFILAXIA PRIMARĂ INDIVIDUALĂ

Conform Raportului O.M.S. (1), toți membrii corpului medical din țările unde incidența aterosclerozei este crescută — deci și țara noastră — trebuie să participe la identificarea persoanelor supuse riscului aterogen crescut, urmată de măsuri corespunzătoare pentru ameliorarea sau eradicarea lor. În tabelul IV.2. este redat rezumatul Programului Profilaxiei Primare adresat subiecților cu risc aterogen crescut care, în detaliu, a fost analizat pe parcursul cărții. Sînt necesare următoarele precizări:

• Identificarea persoanelor supuse riscului aterogen crescut se face prin acțiuni epidemiologice, cu ocazia examinărilor medicale periodice sau curente. Ele vizează evaluarea FRA din tabelul IV.2. Interpretarea rezultatelor se face prin prisma datelor din anexa XIV.

• În cadrul programului profilactic individual, evaluarea FRA se face intensiv adică, folosind toate mijloacele de care dispune echipa de investigație. Aceasta presupune explorarea completă nu numai a factorului primar (HTA) dar și a altor factori de risc (factori de risc hipertensiv). Se realizează astfel, ceea ce a fost definit, încă din 1976, referitor la hiperlipoproteinemii, prin termenul de „profilaxie primară precoce" (4).

• Programul profilactic individual este mai intensiv decît cel populațional deoarece vizează investigarea mai multor FRA, acțiune care, la nivel populațional, nu este realizabilă.

Tabel IV.2.

Profilaxia primară individuală (PPI)

Obiective Depistarea activă și ameliorarea FRA *METODE* • Depistarea FRA se va face prin metodele redate în capitolul III; insistăm asupra acțiunilor de depistare activă. În acest sens precizăm că fiecare medic din țara noastră indiferent de specialitate trebuie să contribuie la această acțiune (de exemplu și un stomatolog poate constata obezitatea; firește, nu o tratează dar îndrumă bolnavul spre medicul specialist.). • Medicul practician de profil (medic de medicină generală, specialistul internist, cardiolog sau nutriționistul-diabetolog) va avea un plan de depistare și evaluare a FRA pe care îl va aplica la fiecare pacient cu care vine în contact. • Interpretarea individuală a FRA se face conform datelor prezentate în capitolul III. În cazul cumulării mai multor FRA, puterea lor predictivă se evaluează conform anexei XIV. • Ameliorarea și/sau eradicarea fiecărui FRA se face urmînd metodologia prezentată în capitolul III. Insistăm asupra modificării comportamentului care va avea drept consecință modificarea stilului de viață cu efecte benefice asupra unor FRA majori, alimentația, HL — HLP, obezitatea, sedentarismul, HTA, fumatul (32).

• Profilaxia primară individuală este parte integrantă din profilaxia primară populațională. Între cele două modalități profilactice există corelații: cadrul organizatoric al ultimeia facilitează realizarea primeia, iar profilaxia individuală oferă baze științifice pentru profilaxia populațională.

IV. 4. BENEFICIUL ACȚIUNILOR PROFILACTICE

În capitolul II a fost redată posibilitatea regresiunii leziunilor aterosclerotice și mecanismele sale care presupun manipularea FRA, deci a aterogenezei. Aceasta este realizabilă prin programe profilactice cu adresabilitate multifactorială. În § I.2. au fost trecute în revistă controverse iscate de rezultatele lor. În tabelul IV.3. sînt prezentate programele profilactice reprezentative desfășurate pînă în prezent și eficiența lor de pînă acum.

Tabel IV.3.

Beneficiul profilaxiei aterosclerozei

A. *Cercetări epidemiologice prospective (8)* • Se bazează pe date furnizate de POOLING PROJECT (între 1950—1960) și CHICAGO HEART ASSOCIATION DETECTION PROJECT (între 1970—1980). • Concluzia acestora este că mai mult de jumătate din decesele cauzate de organopatiile aterosclerotice pot fi prevenite prin controlul FRA major
B. *Controlul unor FRA (cercetări experimentale dirijate)* • Se bazează pe datele: Stanford three-city, California five — city (8) North Karelia Project (Finlanda), (14) MRFIT (13), LRC Program (15, 16), care vizează unul sau mai mulți FRA. • Concluzia acestor studii indică că: controlul FRA major prin raționalizarea stilului de viață și prin măsuri terapeutice are ca efect reducerea ratei manifestărilor clinice fatale și nonfatale ale cardiopatiei ischemice. Este deosebit de importantă concluzia Programului LRC referitoare la efectele benefice ale reducerii colesterolemiei (& III.2.2.A)
C. *Analiza modificării unor FRA și a mortalității (8)* • Bazată pe analiza modificării unor FRA (ameliorarea alimentației raționale, scăderea colesterolemiei (media populațională) și a obiceiului de fumat, creșterea regimului de activitate fizică, corelată cu scăderea ratei mortalității prin cardiopatie ischemică (—27,4%) și boală cerebro-vasculară (—40,1%) pe perioada 1968—1978. • Concluzia acestor date este că declinul remarcabil al mortalității prin boli cardiovasculare în ultimul deceniu, se datorește reducerii prevalenței FRA legați de stilul de viață.

IV. 5. CONCLUZII

Considerăm utilă pentru medicul practician prezentarea rezumativă a principalelor concluzii și recomandări finale ale Raportului Comitetului de Experți O.M.S. (1). Ele se referă la cardiopatia ischemică dar se pot aplica și la ateroscleroza privită în totalitate, deoarece vizează mecanismele aterogene globale.

1. Ateroscleroza/aterogeneza prin organopatiile produse (cardiopatia ischemică, boala cerebrovasculară, arteriopatia obliterantă periferică) rămîne o problemă majoră de sănătate publică.

2. Rata prevalenței sale în diferite țări este în creștere sau în scădere ceea ce demonstrează rolul potențial al profilaxiei.

3. Strategia profilactică include: a) profilaxia populațională b) profilaxia individuală, ambele ca formă de profilaxie primară, și c) profilaxia secundară.

4. Profilaxia populațională este singura care poate avea efecte favorabile în țările în care rata incidenței aterosclerozei/aterogenezei este crescută. Ea se bazează pe modificarea unor FRA: HTA, hipercolesterolemia, comportamentul alimentar abuziv, sedentarismul și fumatul. Aceștia sînt în mare parte determinați de factori socio-economici, deci, pot fi corectați.

5. Relația dintre dietă, colesterolul lipoproteinic și ateroscleroză/aterogeneză este bine stabilită, în special în cazul cardiopatiei ischemice, considerîndu-se că este de tip cauzal. Colesterolemia de 200 mg/dl este asociată cu frecvența moderată a aterogenezei. Pentru realizarea ei se recomandă un consum alimentar de lipide saturate < 10% din totalul caloric, iar colesterolul să nu depășească 300 mg/zi, alături de modificarea comportamentului alimentar, ceea ce permite și păstrarea greutății corporale în limite normale. Nu se recomandă modificarea radicală a tipurilor de acizi grași consumați (mono sau polinesaturați).

6. Reducerea mediei populaționale a tensiunii arteriale are efecte spectaculoase asupra aterogenezei și în special asupra scăderii frecvenței cardiopatriei ischemice. Aceasta se obține printr-un consum de sare de 5 g/zi, controlînd obezitatea și consumul excesiv de alcool.

7. Unul dintre cei mai importanți FRA este *fumatul*, pentru combaterea căruia trebuie depuse toate eforturile, principiul suveran fiind: „starea de nefumător este comportamentul normal". Nu se admite fumatul moderat sub un anumit prag de siguranță și nici țigaretele cu conținut redus de nicotină.

8. Comportamentul sedentar are o prevalență crescută, fiind asociat cu creșterea frecvenței cardiopatiei ischemice, bolii cerebro-vasculare, obezității, hipertensiunii arteriale, scăderea HDL și HLP. În acest sens, se recomandă ca activitatea fizică regulată să fie parte integrantă a stilului nostru de viață.

9. Diabetul zaharat contribuie în mod semnificativ la aterogeneză. Fiind asociat frecvent cu obezitatea, HLP dar și cu HTA, modificarea sistemului CFTP (tendință la trombogeneză) se realizează un complex morbid extrem de nociv. Se

impune tratarea sa corectă. DZ tip 2 poate fi prevenit parțial prin profilaxia obezității.

10. Consumul cronic de alcool (> 60 ml etanol/zi) este asociat cu intensificarea aterogenezei, creșterea frecvenței HTA și amplificarea riscului pentru cardiopatia ischemică. Deși consumul moderat ($\approx$ 30 ml etanol/zi) poate fi asociat cu scăderea riscului pentru cardiopatia ischemică și HTA, nu se recomandă în scop profilactic.

11. Modificarea calității apei potabile în consumul populațional nu poate fi deocamdată recomandată.

12. Utilizarea anticoncepționalelor se va face cu prudență, sub supraveghere medicală și numai la indicația medicului. Femeile supuse riscului aterogen crescut prin alți FRA, vor fi sfătuite să nu le utilizeze iar cele care totuși le folosesc, își vor controla ceilalți FRA.

13. Măsurile de profilaxie primară populațională trebuie aplicate din copilărie, deoarece aterogeneza începe în această perioadă. Mulți FRA de la adult apar în prelungirea celor din copilărie (fenomenul „tracking factorial") deci și profilaxia aplicată la adult trebuie să fie prelungirea celei efectuate în copilărie (fenomenul „tracking profilactic").

14. În țările dezvoltate, unde frecvența cardiopatiei ischemice și intensitatea aterogenezei sînt crescute se poate spera în eficiența măsurilor profilactice primare, în cazul în care au adresabilitate populațională (întreaga populație a țării) și se bazează pe o strategie multifactorială de lungă durată, în care, sînt implicați factorii de decizie, cadrele sanitare și populația. Un rol deosebit revine educației sanitare prin care populația „învață" despre pericolul aterosclerozei ceea ce crește aderența la programul profilacitc. Educația sanitară populațională se face prin toate formele și instituțiile „mass-media". Ea vizează nu numai instruirea referitoare la ateroscleroză/aterogeneză ci — poate tot atît de important — „învață" populația despre aspectele conceptului de sănătate, adică despre ce înseamnă alimentație rațională, comportament alimentar normal, fără consum de alcool, normoponderal, comportament activ din punct de vedere fizic, nefumător și tip comportamental B.

*

*   *

Profilaxia primară a aterosclerozei este privită fie ca un efort sisific, fie prin prisma unui nedisimulat optimism. (32, 36). Pentru transformarea ei în realitate, trebuie să creadă în

ea, în primul rînd de cei ce o preconizează și o implementează. Aceasta presupune putere. Or, puterea este dată . . . și de știință. Am numit astfel, rostul lucrării noastre.

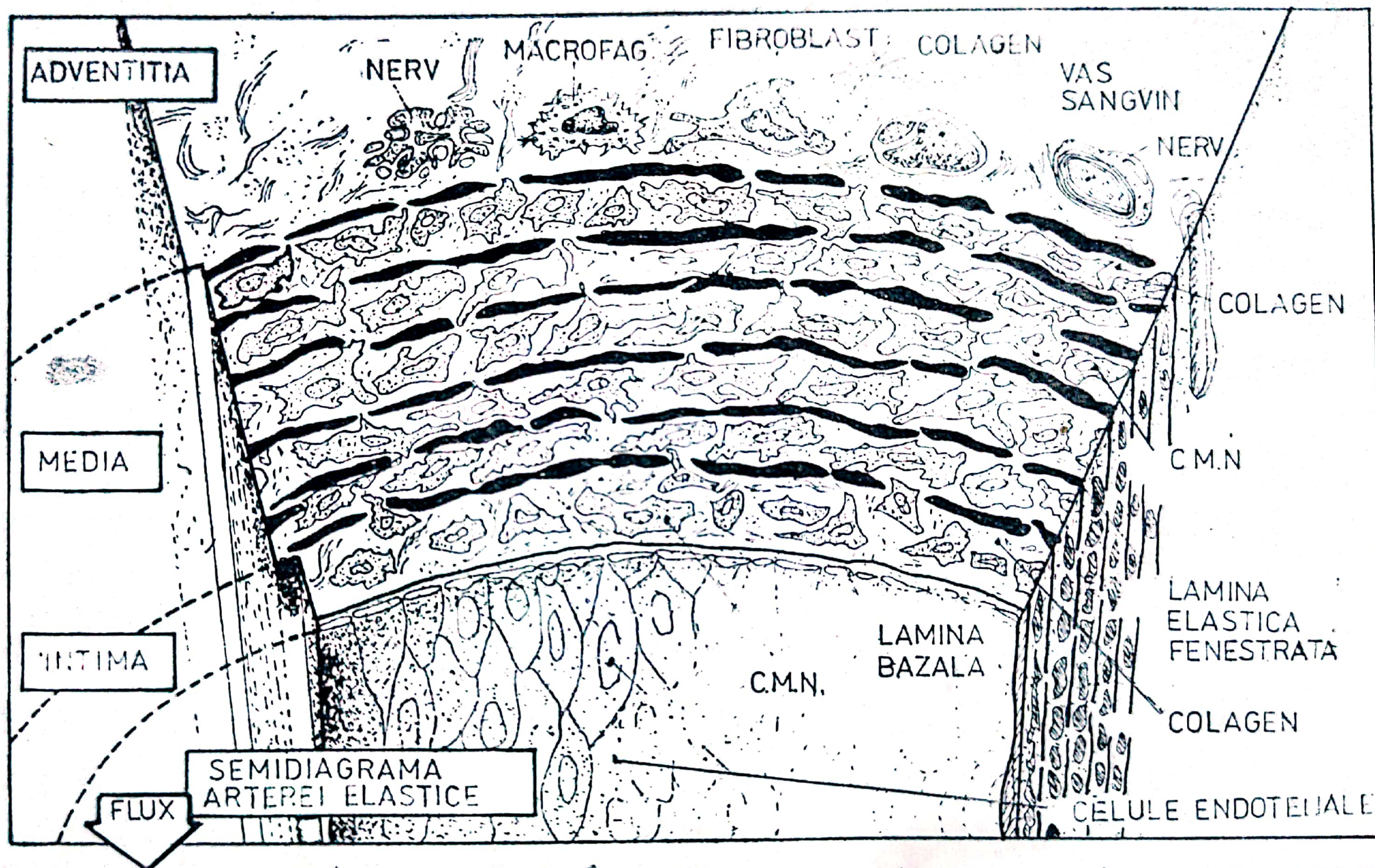
BIBLIOGRAFIE

1. WHO Technical Report Series Nr. 678, WHO Geneva, 1982.
2. *Working Group on Arteriosclerosis of the NHLBI*, vol. 2, US. Dept. of. Health and Human Service, Public Health Service, NIH, NIH Pb nr. 81—2035, Bethesda MD September 1981.
3. DAVIGNON, J. și colab., *Hypertension*, sub redacția GENEST. J. și colab., Mc. GRAW-HILL Book Co, ediția a II-a, 1983, 810—852.
4. MINCU, I., HÂNCU, N., *Lipidologia clinică*, vol. I, *Dislipidemiile*, Editura Medicală, București, 1976.
5. LEVY, R. I., Amer. J. Med., 1983, 5, 1—4.
6. KANNEL, W. B., *Prevention of Coronary Heart Disease*, sub redacția N. M. KAPLAN, J. STAMLER, W. B. SAUNDERS Co., Philadelphia, 1983, 1—19.
7. STAMLER, J., Int. J. Card., 1983, 4, 207, 215.
8. STAMLER, J., LIU, K., în *ibidem* 6, 188—207.
9. AHA Committee Report, Circulation, 1980, 62, 2, 449 A—455 A.
10. BLACKBURN, H., *Clinical Medicine*, sub redacția STITTELL, J. A. jr., HARPER ROW Pb., Philadelphia, 1981, 1—23.
11. VOICULESCU, M., Viața Medicală, 1978, 25, 11, 481—83.
12. VLAICU, R., Viața Medicală, 1977, 24, 4, 177—180.
13. Multiple Risk Factor Intervention Trial, JAMA, 1982, 248, 12, 1465—1477.
14. PUSKA, P. și colab., Brit. Med. J., 1983, 287, 1840—44.
15. LRC Program, JAMA, 1984, 251, 3. 351—364 și 365—374.
16. LEVY, R. I. și colab., Circulation, 1984, 69, 2, 313—324 și 325—337.
17. VELICAN, C., VELICAN DOINA, *Etiopatogenia aterosclerozei*, Editura Medicală, București, 1981.
18. STEINBACH, M. și colab., Rev. Roum. Med. Int., 1975, 13, 13.
19. STEINBACH, M. și colab., *Atherosclerosis IV*, sub redacția SHETTLER, G. și colab., Springer Verlag, Berlin, 1977, 482 (Rez.).
20. BLACKBURN, H., *Atherosclerosis VI*, Springer Verlag, Berlin, 1983, 733—744.
21. GLUECK, C. J. și colab., în *ibidem* 20, 745—758.
22. LEVY, R. I., în *ibidem* 20, 759—766.

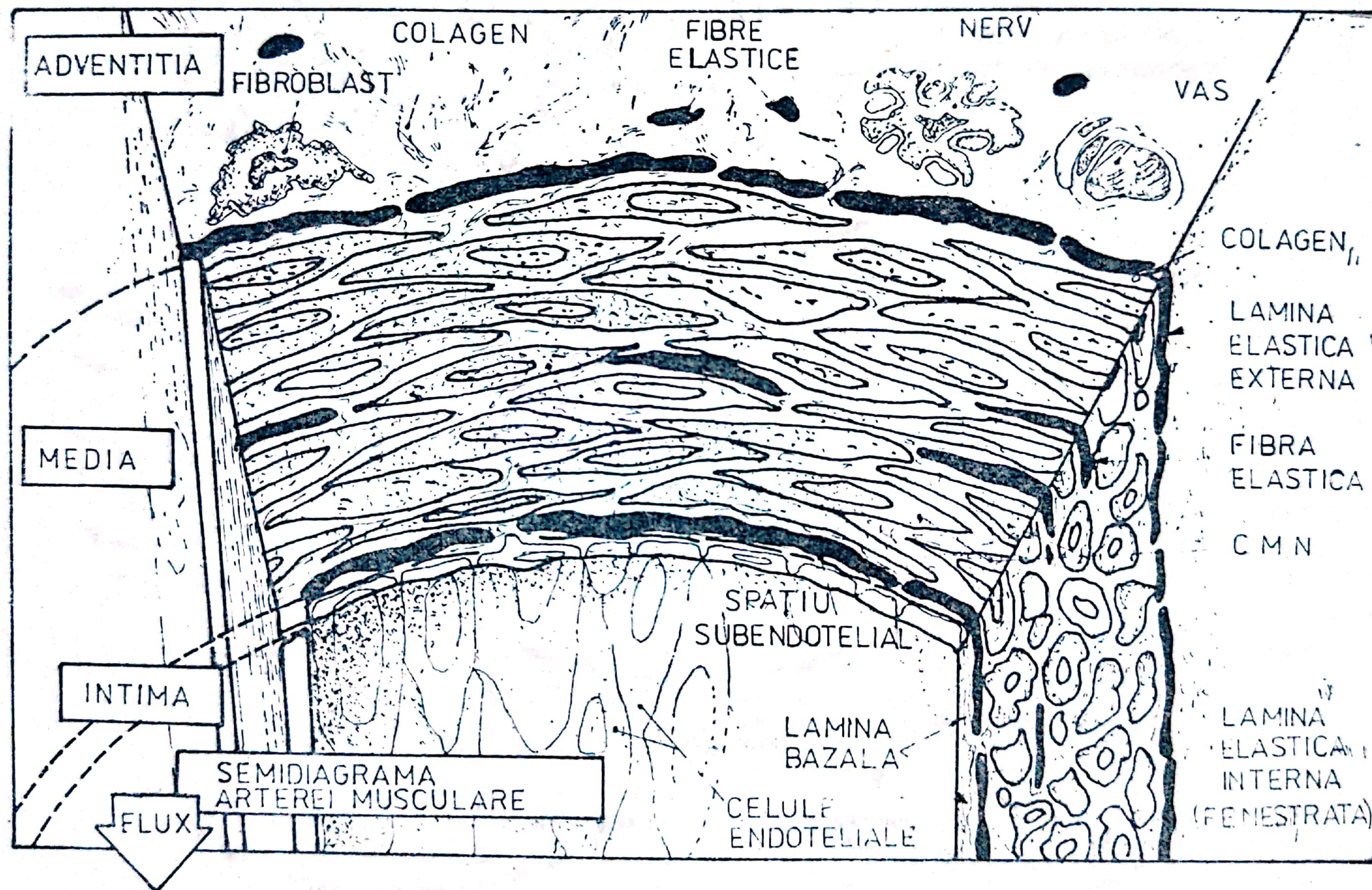
23. ZANCHETTI, A , MAGRINI, F., în *ibidem* 20, 767—771.
24. BREDDIN, H. K., în *ibidem* 20, 772—782.
25. PAUL, O., în *ibidem* 20, 791—795.
26. CREPALDI, G., în *ibidem* 20, 796—804.
27. GUTZWILLER, F., SCHVEIZER, W., în *ibidem* 20, 783—790.
28. MALINOW, M. R., BLATON, V., Arteriosclerosis, 1984, 4, 292—95.
29. NIKKILA, E. A. și colab., Brit. Med. J., 1984, 289, 220—223.
30. TYROLER, H. A., Am. J. Cardiol., 1984, 54, 14C—19C.
31. RIFKIND, B. M., Am J. Cardiol., 1984, 54, 30C—34C.
32. GOTTO, A. M. Jr., Circulation, 1984 (suppl. III), III, 88—94.
33. LEVINE, D. M., GREEN, L. W., în *ibidem* 8, 161—169.
34. RARQUHAR, J. W. și colab., în *ibidem*, 170—181.
35. SCHOENBERGER, J. A., în *ibidem* 6, 182—187.
36. ABELA, G. S. și colab., Circulation, 1985, 71, 2, 403—412.

ANEXE

Structura arterelor normale A. semidiagrama arterei elastice

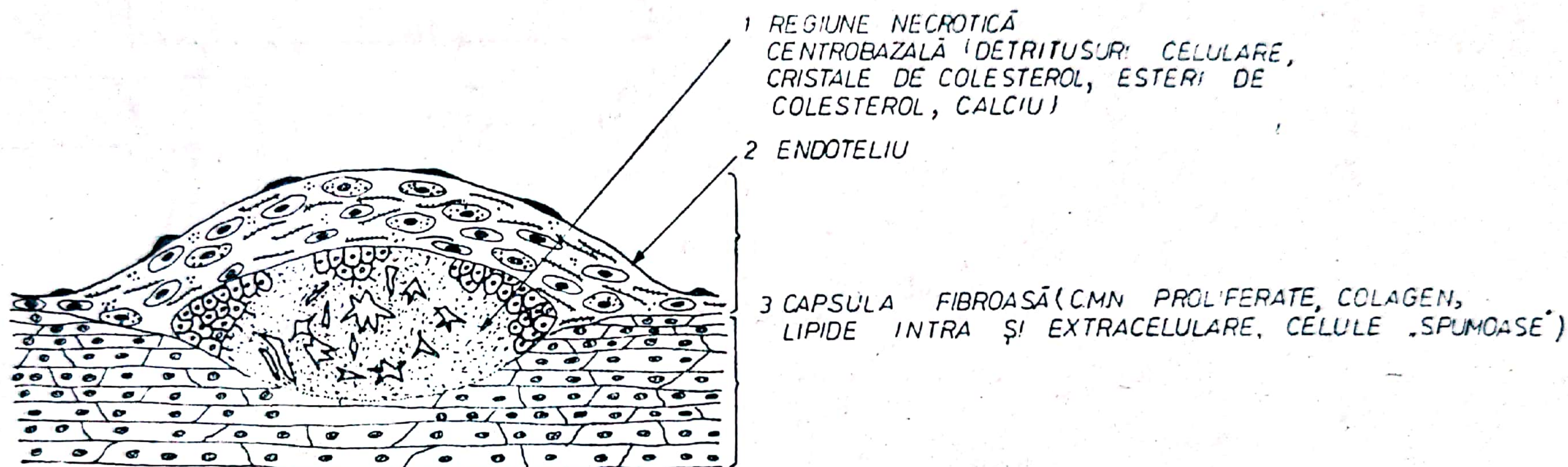


Semidiagrama arterei musculare (alcătuită după datele din ref. 1 capitolul II)



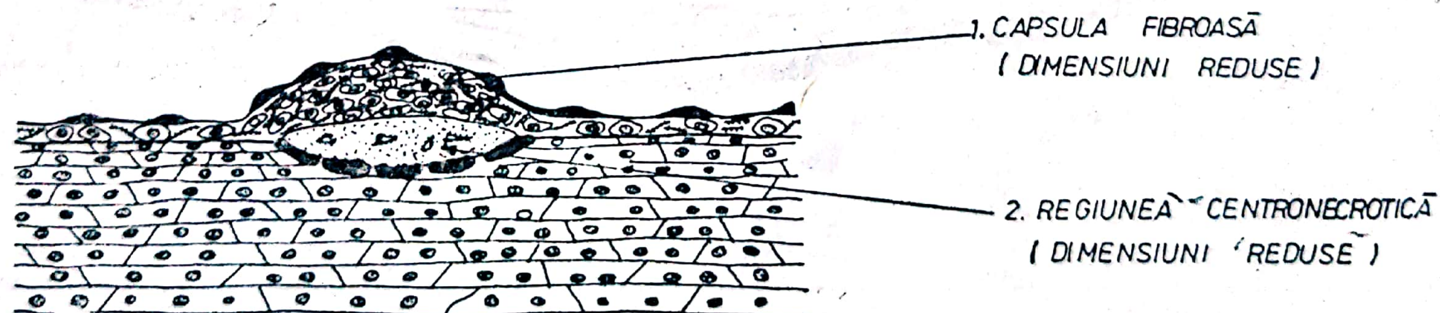
ANEXA II. A.

Placă aterosclerotică tipică (semidiagramă după ref. 20§ II) ;

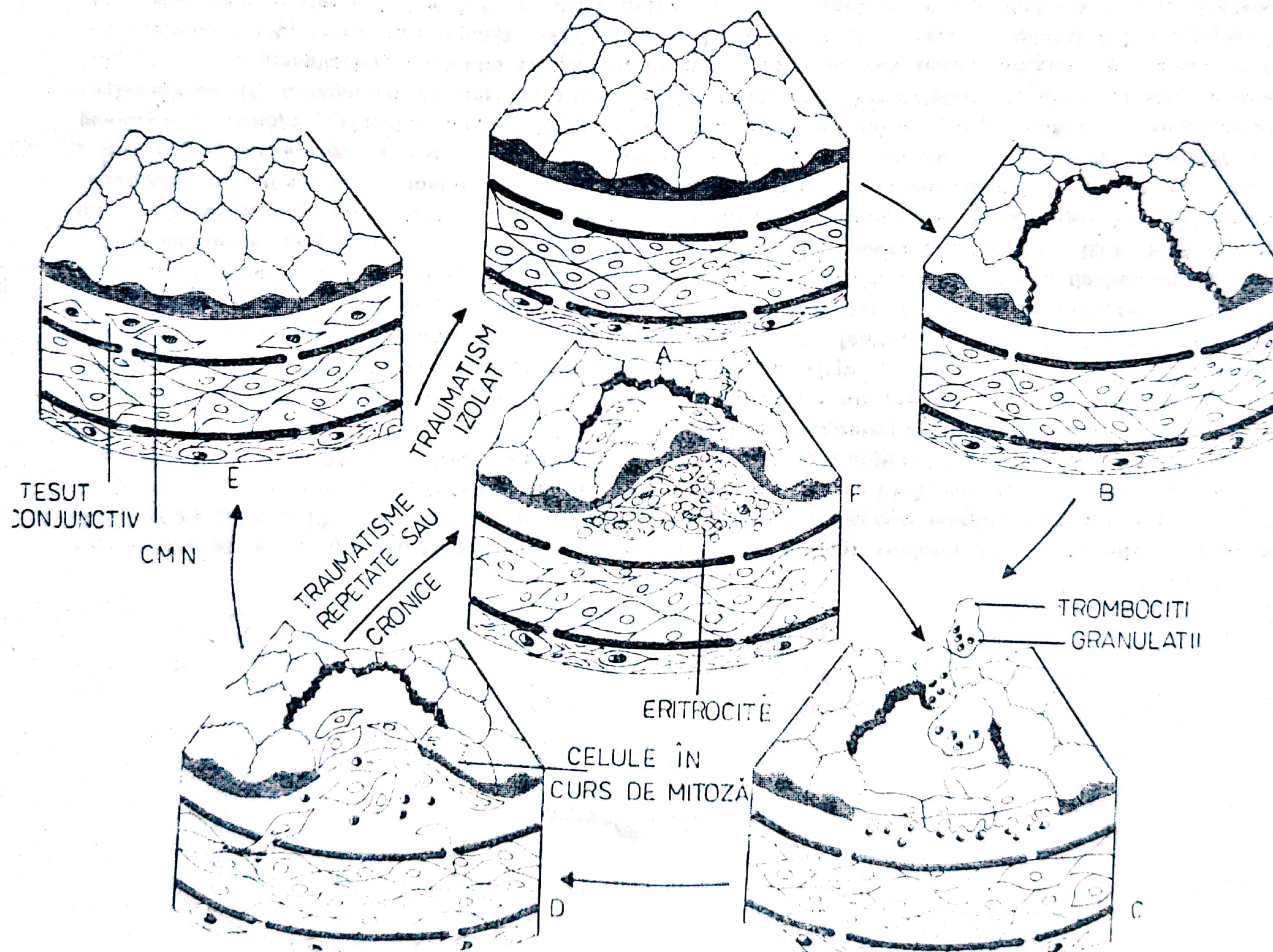


ANEXA II. B.

Involuţia parţială a plăcii aterosclerotice (semidiagramă după ref. 20 § II) ;



Aspecte evolutive ale leziunilor aterosclerotice: aspect normal (A), leziune endotelială minimă (B), adezivitatea trombociţilor la locul leziunii (C); migrarea şi proliferarea c.m.n. (D), placă fibroasă (F), reversibilitatea lezională (E) (ref. 3 § II).



ANEXA III.

Schema generală a aterogenezei. Casetele numerotate conţin FRA grupaţi conform unei sistematizări arbitrare proprii. Pînă în anul 1981 au fost identificaţi 246 factori asociaţi cu aterogeneza (cardiopatia ischemică) (ref. 15 § I). Enumerarea lor ar fi inutilă. Detaliem doar conţinutul unor grupuri de FRA care au importanţă în practică. Casetele 1, 2, 3,: tabele III.11.2., Caseta 4: tipul amprentelor, tipul constituţional endo-mezomorf, cudura lobului urechii, înălţimea redusă; caseta 5: mediul urban, altitudinea joasă, migraţia, aglomerările, climatul rece; caseta 6: profesiile sedentare, stresante, suprasolicitante, conflictuante, care nu produc satisfacţii, scăderea nivelului educaţional; casetele 7, 8, 16 creşterea indicelui de schimbare a vieţii (tabel III.10.1), dezinserţia socială, stresuri psihosociale, tip comportamental A, factori conjugali, conflicte familiale; casetele 9, 13: capitolul III.6., caseta 10: capitolul III.9, caseta 11: capitolul III.9., caseta 12: capitolul III.7., caseta 14: expunerea la disulfit, nitrat, trisulfit, oxid sulfuros, zgomot, caseta 15: anticoncepţionale, corticosteroizi, tiazide, dietilstilbestrol, medicamente alergizante, hipoglicemiante orale (controversate)., caseta 17: DZ, HL—HLP, HTA, obezitatea, hiperuricemiile, guta, casetele 18, 20: hipertrofia ventriculară stîngă, scăderea capacităţii pulmonare, endocrinopatii, nefropatii, zgomotul carotidian, viremii, bacteriemii, scăderea auzului, boli psihice, sarcina, multiparitatea, menopauză precoce, oligomenoree, ovarectomie bilaterală; casetele 19, 24: scăderea concentraţiei plasmatice a cromului şi zincului, magneziului, prekalikreinei, creşterea concentraţiei plasmatice a: catecolaminei, angiotensiunii II, hormonului de creştere, vasopresiunii, serotoninei, bradikininei, corpilor cetonici, acizilor biliari, alfa —2 globulinelor, factorului reumatoid, raportului estradiol/testosteron, iodemia, creatinina; caseta 21: capitolul III.2., caseta 22: capitolul III.4., caseta 23:capitolul III.5., caseta 25: tabelul II.7 + complexele imune circulante, creşterea IgG şi IgM, creşterea anticorpilor serici antilapte şi antialbumină de ou, creşterea viscozităţii sanguine, creşterea numărului leucocitelor, hematiilor, hematocritului, grupul sanguin A sau AB.

FACTORI BIO-ECOLOGICI SI SOCIO-ECONOMICI FUNDAMENTALI

F EREDO-FAMILIALI 1

VIRSTA 2

SEXUL 3

F CONSTI-TUTIONALI 4

F GEOGRAFICI-SI POPULATIONALI 5

F PROFESIONALI SI EDUCATIONALI 6

F SOCIO-ECONOMICI 7

F COMPORTAMENTALI ALTI FACTORI PERSONALI 8

FACTORI EXOGENI

FACTORI BIO-ECOLOGICI SI SOCIO-ECONOMICI FUNDAMENTALI

F.EREDO-FAMILIALI 1	VIRSTA 2	SEXUL 3	F.CONSTI-TUTIONALI 4	F.GEOGRAFICI-SI POPULATIONALI 5	F.PROFESIONALI SI EDUCATIONALI 6	F.SOCIO-ECONOMICI 7	F.COMPORTAMENTALI ALTI FACTORI PERSONALI 8

FACTORI EXOGENI

ALIMENTATIA 9	FUMATUL 10	SEDENTARISMUL 11	ALCOOLUL 12	APA, SOLUL, OLIGOELE-MENTELE 13	AGENTI CHIMICI SI FIZICI 14	MEDICAMENTE 15	FACTORI STRESSANTI 16

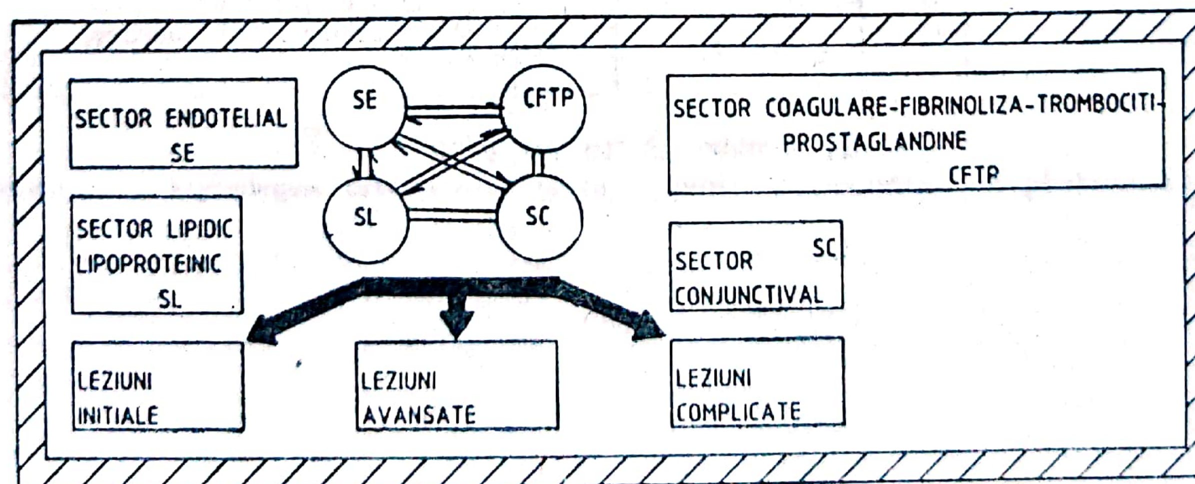
FACTORI ENDOGENI

BOLI CU VALOARE DE FRA: DZ,OB,HTA,HL,ETC 17	ALTE CONDITII PATOLOGICE SAU STARI PARTICULARE 18	MODIFICARI BIO-UMORALE 19	TULBURARI NEURO-ENDOCRINO-PSIHICE 20

FACTORI OPERANTI DIRECT

LIPIDE SI LIPOPROTEINE 21	INSULINA:↓↑ GLICEMIA:↑↓ 22	HTA STRESS HEMO-DINAMIC 23	CATECOLAMINE:↑ SI ALTE SUBSTANTE 24	CFTP+MODIFICARI IMUNOLOGICE 25	CO_2:↑ O_2:↓ 26	ENDOTOXINE VIRUSURI, VIT D, HOMOCISTEINA 27

PERETE ARTERIAL



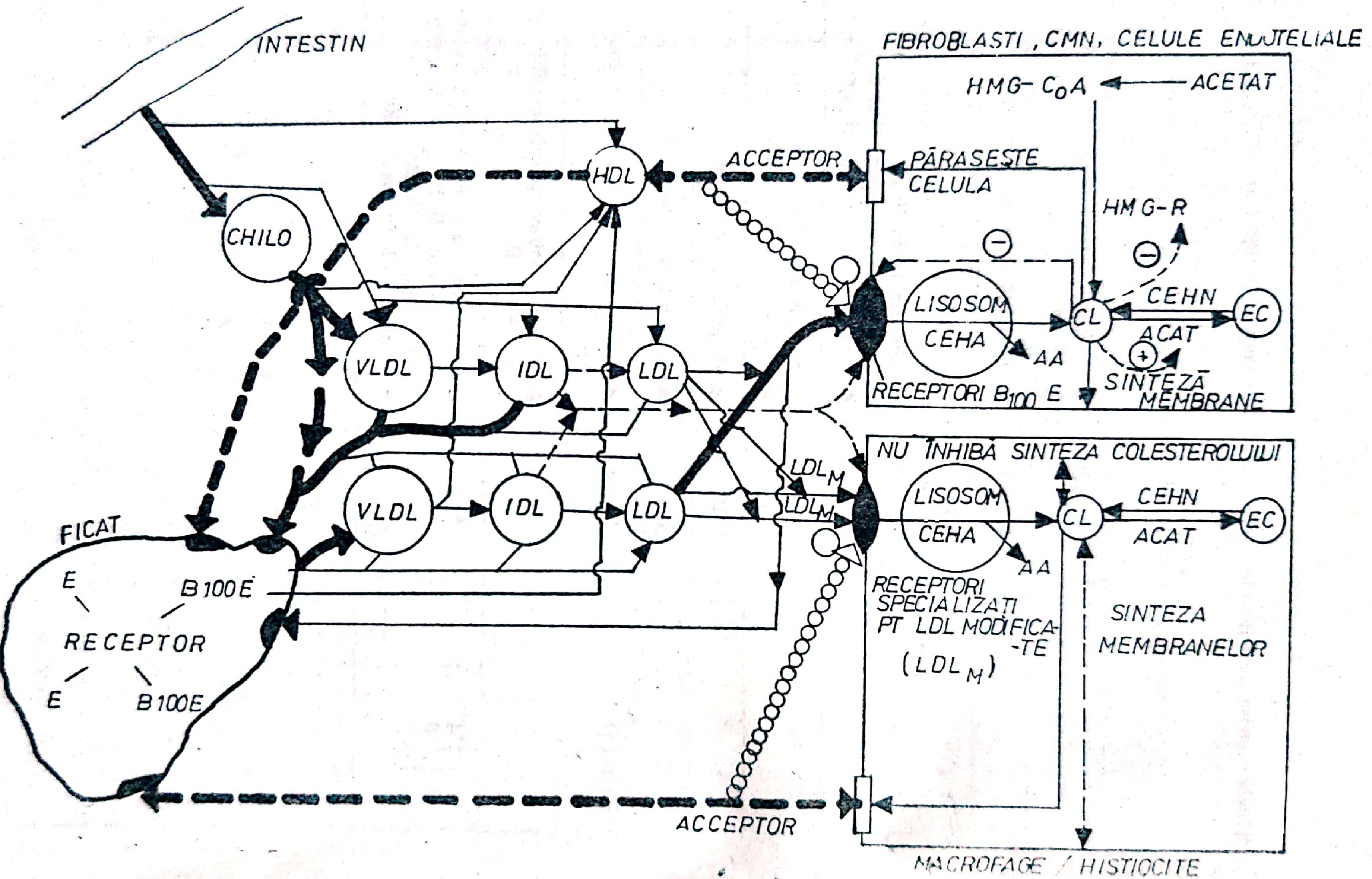
Clasificarea şi principalele caracteristici fizico–chimice şi metabolice ale lipoproteinelor (alcătuit după ref. 61, 67 capitolul II)

Clasa lipoproteică		Mărime (A°)	Densitate (g/ml)	Mobilitate electroforetică	Lipide				Proteine	Apoproteine	
					TG	EC	CL	FL		MAJORE	MINORE
CHILO		800–5000	0,93	SPOT	86	3	2	7	2	A–I, IV; B; C I, III; E	A II; CII
VLDL		300–800	0,94–1,006	PREBETA	55	12	7	18	8	B; E; C I, II, III	A I, II, IV
IDL		250–350	1.006–1.019	„BETA LARGĂ"	23	29	9	19	19	B, E, CII, III	C I
LDL		216	1,019–1.063	BETA	6	42	8	22	22	B	C I, II, III; E
HDL		50–150	1.063–1,21	ALFA	25	28	4	29	50	A I, II; E	C I, II, III, D, F
SUBCLASE	HDL$_1$	150	1,063–1,125	ALFA$_2$ PRECIPITĂ	HDL – E°: HDL TIPICE (HDL 2+3) fără apo E; 90–95% din HDL plasmatice (30% EC)						
	HDL$_2$	100	1,063–1,125	ALFA$_1$	HDL – E$^+$: corespund parţial cu HDL$_1$ la subiecţi normali şi cu HDL la cei alimentaţi hiperlipidic – hipercolesterolic; 5–10% din HDL; conţin apo E şi 50% EC.						
	HDL$_3$	75	1,125–1,210	ALFA$_1$							

Clasficarea și principalele caracteristci ale apoproteinelor (ref. 67,86 § II).

Apoproteina	Concentrația plasmatică mg/dl	Funcții; Aspecte metabolice
A I	100—150	● Proteină structurală în HDL, ● Cofactor al LCAT (Activator)
A II	30—50	● Proteină structurală în HDL
A IV	15	
B — 100	80—100	● Sintetizată în ficat ● Formare și transport VLDL ● Legare LDL de receptorii apo B—E
B — 48		● Sintetizată în intestin ● Rol în formarea CHILO
C I	10	● Cofactor LCAT (activator)
C II	3—8	● Cofactor LPL (activator)
C III 0, 1, 2	8—15	● Inhibă catabolismul LP ce conțin apo E
D	10	● Rol în esterificarea colesterolului și transferul EC
E {E 4, E 3, E 2}	3—5	● Recunoaștere și legarea LP pe receptorii apo B 100 — E și receptorii apo E (ficat) ● Inhibă LPL în țesut adipos

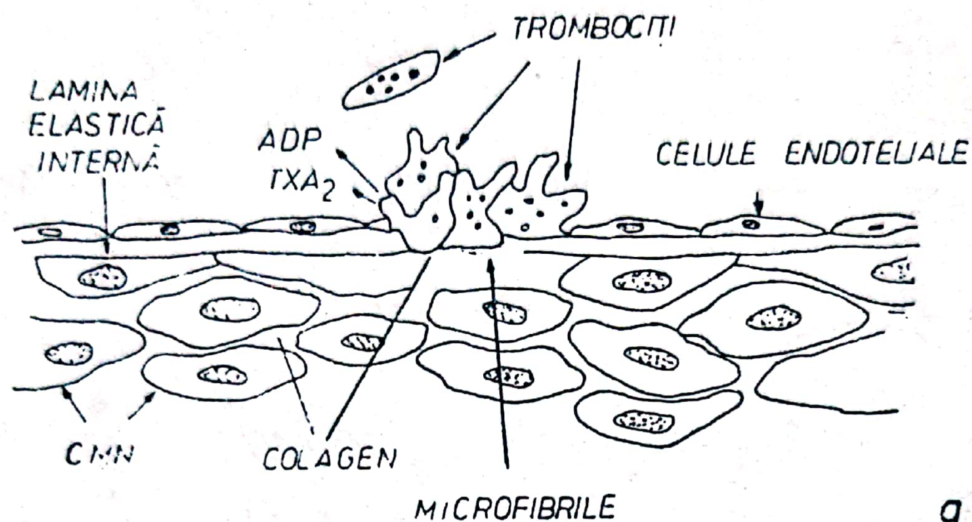
A. **Metabolismul lipoproteinelor; liniile groase indică căile metabolice majore (ref.36-38,67; § II): c=competiţie; LDL=LDL modificate chimic, CEHA = colesterolester hidrolaza acidă; CEHN = colesterolester hidrolaza neutră; ACAT = acil CoA: colesterol aciltransferaza CL = colesterol liber; EC = esteri de colesterol, AA = aminoacizi)**

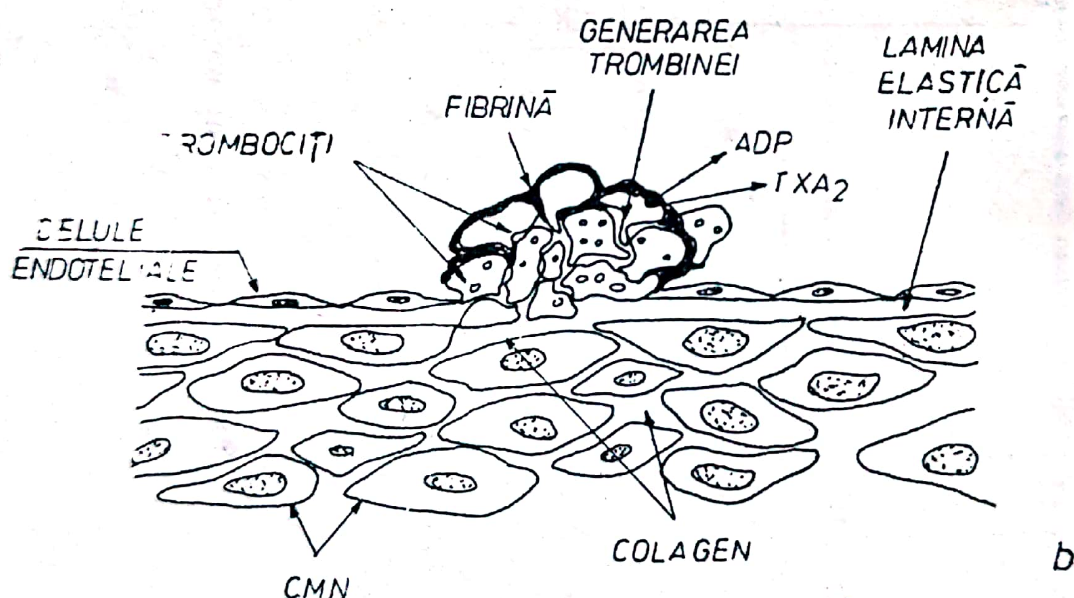


Mecanismul ipotetic al efluxului colesterolului din macrofage și rolul jucat de HDL (alcătuite după datele din ref. 36, 37, 67, 82, 83, 86 din capitolul II).



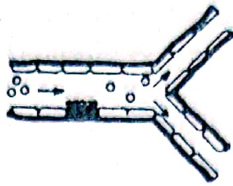
Schema generală a trombogenezei arteriale: adezivitatea trombociţilor (a), agregarea şi secreţia factorilor trombocitari 6. (ref. 91 § II)





ANEXA VI. B.

Aspecte evolutive ale trombogenezei arteriale (ref. 151 § III)

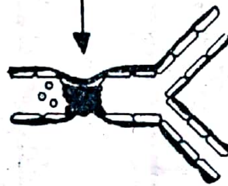


TROMBOCIȚII ADERĂ DE ENDOTELIU LEZAT

↓

SECREȚIA TROMBOXANULUI A 2, ȘI A ALTOR FACTORI TROMBOCITARI.

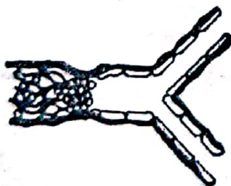
↓



AGREGAREA TROMBOCIȚILOR SPASM ARTERIAL

↓

ISCHEMIE



OBSTRUCȚIE PRELUNGITĂ TROMBUS ORGANIZAT

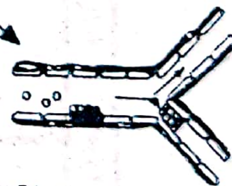
↓

INFARCT (MIOCARDIC, CEREBRAL)

ARITMIE

↓

MOARTE SUBITĂ

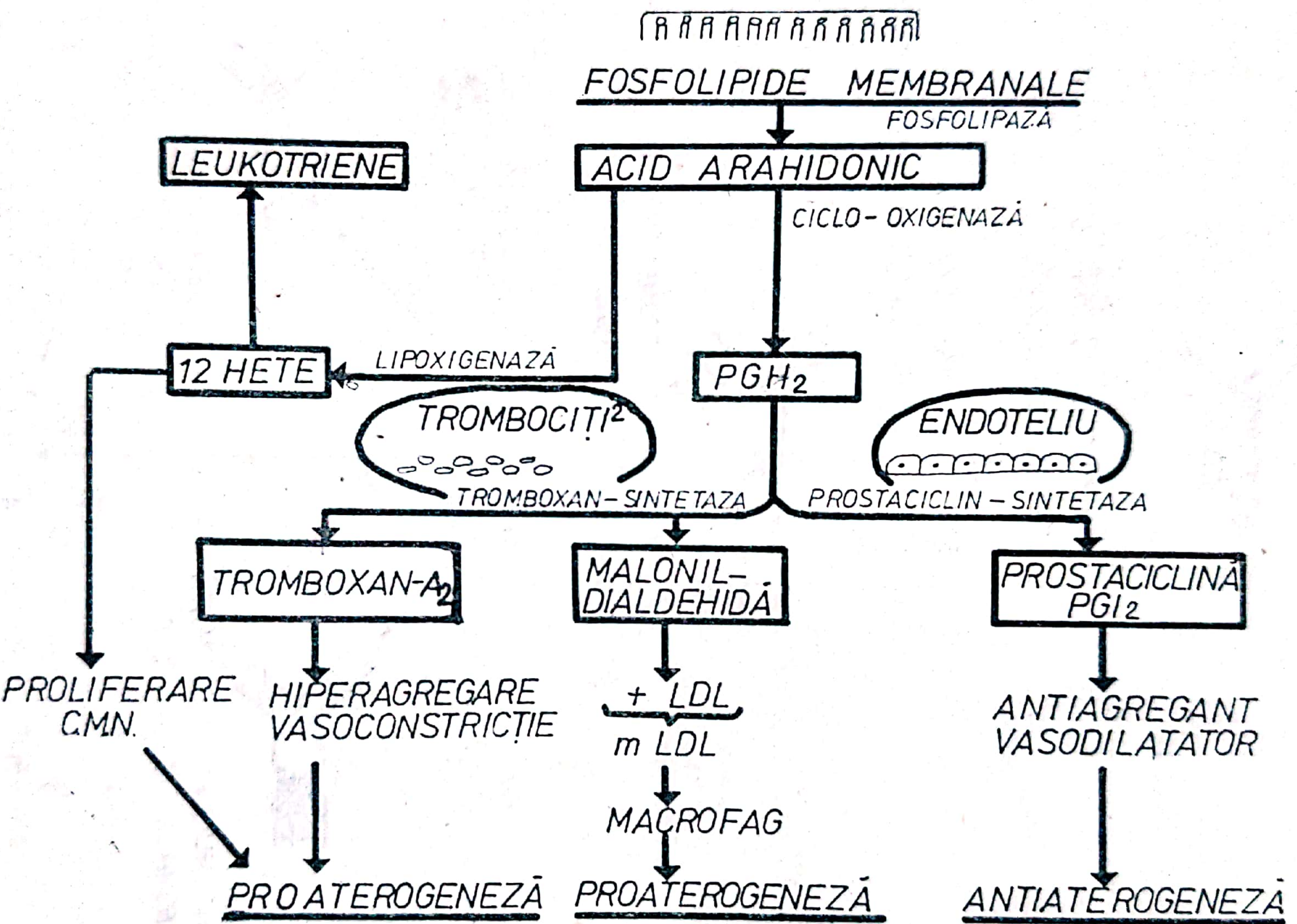


EMBOLII CARE PRODUC ISCHEMIE TRANZITORIE SAU INFARCT FOCAL

ANGINĂ PECTORALĂ ATAC ISCHEMIC TRANZITOR

RESORBȚIE

Rolul prostaglandinelor în aterogeneză (ref. 151, 158, 157 § III)



ANEXA VII. A.

Valorile trigliceridemiei, colesterolemiei și col LDL peste care se etichetează hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia clinică (ref. 27 capitolul III). Ele reprezintă nivelul a 95 percentile, rezultat din studii epidemiologice populaționale. Interpretarea unor valori individuale se va face conform datelor din § III .2.3. A. dar în special de valorile din anexa VII. B. Sînt redate și valorile celor 95 percentile în cazul col HDL. În toate cazurile exprimarea se face în mg/dl

Vîrsta (ani)	Bărbați				Femei			
	COL	TG	COL—LDL	COL—HDL	COL	TG	COL—LDL	COL—HDL
5—9	189	85	129	74	197	126	140	73
10—14	202	111	132	74	205	120	136	70
15—19	191	143	130	63	207	126	137	74
20—24	212	165	147	63	237	168	159	79
25—29	234	204	165	63	231	159	164	83
30—34	258	253	185	63	228	163	156	77
35—39	267	316	189	62	249	205	172	82
40—44	260	318	186	67	259	191	174	88
45—49	275	318	202	64	268	223	186	87
50—54	274	313	197	63	281	223	201	91
55—59	280	261	203	71	294	279	210	91
60—64	287	240	210	74	300	256	224	92
65—69	288	256	210	78	291	260	221	98
70+	265	239	186	75	280	289	206	92

ANEXA VII B.

Valorile trigliceridemiei și colesterolemiei la care riscul aterogen este minim. În cazul col HDL se consideră riscul aterogen prezent sub valori de 30 mg/dl sau raportul colesterolemie/col HDL>5.

Parametrul	Valorile la care ATG este minimă
Colesterolemie (mg/dl)	180 (160—200)
Trigliceridemie (mg/dl)	160 (140—180)
	Valorile la care apare riscul ATG
Col HDL (mg/dl)	<30
colesterolemia/col HDL	>5

Compoziţia principalelor alimente în colesterol (col), lipide totale (LT), lipide saturate (LS) (date orientative rezultate din ref. 1–3, 28, capitolul III).

Alimentul	COL mg/100 g alim.	LT g/100g alim.	LS g/100g alim.
CARNE			
• peşte (crap)		2,8	0,6
• stavrid în ulei (numai peştele)		12,3	
• pasăre slabă (fără piele)		5.	1.
• vacă	125	8.	
• porc (slabă)	90	30	12
• miel	90	20	10
• ficat porc	420	6	
• limbă bovine		15	
• viscere	300–	4,8	1,6
• icre	2000	3	
MEZELURI			
• Salam tip „Sibiu"		43,4	
• Salam tip „Poiana"		36.	
• Parizer crenvurst		26.	
• Pate de ficat		25	
LACTATE			
• lapte integral	14	3,5	2,2
• iaurt	10	3,2	
• brînză de vacă	30	9	
• brînză de vacă dietetică		1,2	
• telemea de oaie		20	
vacă		17	
• Brînză Schweitzer	190	26	
Olanda	140	20	
• Caşcaval Trapist	150	35	
OUĂ			
• de găină integral	500	12	3,4
• gălbenuşul	500	12	3,4
GRĂSIMI			
• smîntînă 20%	100	20	
• unt	280	80	49
• untură de porc		99,6	
• margarină		81.	16
• uleiuri veget.	0	100	13
LEGUMINOASE			
• Fasole boabe		1,7	
• Mazăre boabe		1,9	
FRUCTE ŞI SEMINŢE			
• Arahide		44,5	
• Alune		34.	
• Măsline negre		35.	
• Măsline verzi		10.	
• Nuci		60.	

Locurile nemarcate nu înseamnă lipsa lipidelor din alimentul respectiv.

Alimentul	COL mg/100 g alim.	LT g/100 g alim.	LS g/100 alim.	Alimentul	COL mg/100 g alim.	LT g/100 g alim.	LS g/100 alim.
PRODUSE ZAHAROASE				● Pîine intermediară (grîu)		0,8	
● Bomboane cu ciocolată		39.		● Cornuri, chifle		0,6	
● Ciocolată		30.		● Orez		1.	
● Îngheţată	40	10,6	6,6	● Griş		0,8	
DERIVATE DIN CEREALE				● Paste făinoase		1.	
				● Paste făinoase cu ouă		2,2	
● Pîine albă (grîu)		2		● Biscuiţi		9,5	



Standardele obezităţii
(după MINCU & HÎNCU: 3., & III)

Înălţimea* (m)	BĂRBAŢI			FEMEI		
	greutatea** recomandabilă	greutatea*** acceptabilă	obezitatea**** (⩾)	greutatea** recomandabilă	greutatea*** acceptabilă	obezitatea*** (⩾)
1,45				46,0	42–53	54
1,48				46,5	42–54	55
1,50				47,0	43–55	56
1,52				48,5	44–57	58
1,54				49,5	44–58	59
1,56				50,4	45–58	61
1,58	55,8	51–64	68	51,3	46–59	62
1,60	57,6	52–65	69	52,6	48–61	64
1,62	58,6	53–66	71	54,0	49–62	66
1,64	59,6	54–67	73	55,4	50–64	67
1,66	60,6	55–69	75	56,8	51–65	69
1,68	61,7	56–71	77	58,1	52–66	71
1,70	63,5	58–73	78	60,0	53–67	72
1,72	63,0	59–74	80	61,3	55–69	74
1,74	66,5	60–75	82	62,6	56–70	86
1,76	68,0	62–77	84	64,0	58–72	77
1,78	69,4	64–79	86	63,3	59–74	79
1,80	71,0	65–80	87			81
1,82	72,6	66–82	89			83
1,84	74,2	67–84	91			84
1,86	75,8	69–86	94			86
1,88	77,6	71–88	95			88
1,90	79,3	73–90	97			90
1,92	81,0	75–93	99			92

* Măsurarea înălţimii se face fără pantofi (m) iar cîntărirea fără îmbrăcăminte (kg)

** Greutatea recomandabilă medie calculată din tabelele greutăţii ideale ale Society of Actuaries conform conferinţelor asupra obezităţii din cadrul Centrului Internaţional Fogarty (MIH) din 1973 şi 1978.

*** Limitele între care variază greutatea recomandabilă în funcţie de vîrstă fără a se face o corelaţie precisă cu aceasta.

**** Etichetarea obezităţii se face în cazul în care greutatea subiectului depăşeşte sau este egală cu aceste valori. Ele reprezintă 120% din media greutăţii recomandabile şi un indice al masei corporale (IMC : G/I^2) de 27 pentru bărbaţi şi 25 pentru femei.

Ghid pentru realizarea alimentației hiposodate
(2 g Na = 5 g Cl Na/zi)

- *PRINCIPII*
- Alimentația rațională, efectivă în profilaxia aterosclerozei și HTA trebuie să conțină în 24 h:
- 0,5 – 2 g Na (22 – 88 m E Na) = 1,3 – 5 g ClNa
  Pentru realizarea dietei de 2 g/Na (5 g ClNa) vor fi evitate următoarele alimente:
  Sarea, muștarul, sosurile picante, murăturile, mezelurile, brînzeturile (excepție brînza de vaci), saleurile, măslinele, peștele sărat, alunele sărate.
- Pentru prescrierea unei diete hiposodate mai riguroase redăm conținutul în Na: mg/Na/100 g aliment comestibil al principalelor alimente*

Alimentul	Na	Alimentul	Na
Lapte vacă integral	50	Orez	30
Smîntînă	30	Paste făinoase	200
Unt	6	Pîine integrală	400
Brînză vaci	30	Biscuiți	350
Telemea	2000	Fasole	60
Cașcaval, brînză burduf	1400	Varză, castraveți murați	1300
Ou de găină	65	Morcovi	100
Carne vită	70	Cartofi	20
Carne porc	65	Castraveți cruzi	15
Carne vițel	110	Ceapă verde	20
Carne găină	85	Ceapă uscată	25
Șuncă	1200	Tomate (roșii)	25
Salam, cîrnat	1200	Vinete	10
Pește slab	100	Bulion	80
Icre	900	Fructe	5–10
Măsline	2300		

* Alcătuit după I. Mincu: „Tratat de dietetică", Editura Medicală, București, 1974.

Model de fișe pentru efectuarea anchetei alimentare (ref. 58 & II)

		Zile de anchetă							Consumul			Controlul rației zilnice de alimente în														
		I	II	III	IV	V	VI	VII				Protide (2)		Lipide (g)	Glucide (g)	Elemente minerale				Vitamine						
Meniu	Masa I Masa II Masa III								Total pe săptămână	Media pe zi	Calorii	Animale	Vegetale			Ca (mg)	Fe (mg)	P (mg)		B_1 (γ)	B_2 (γ)	PP (mg)	C (mg)	A (U.I.)	Caroten	D (U.I.)
Felul alimentelor	Lapte și derivate																									
	Carne, pește, ouă																									
	Cereale, derivate Leguminoase																									
	Legume și fructe																									
	Grăsimi, zahăr și prod. zaharoase																									
	Băuturi																									
Modul de prelucrare	Masa I								Compunerea rației ingerate																	
	Masa II								Valoarea „normei”																	
	Masa III								Diferența %																	

Chestionarul ingestiei alimentare reținute (ref. 119 § III)

Acest chestionar conține un număr de propoziții. Fiecare propoziție poate fi adevărată sau falsă. Citiți fiecare propoziție și decideți-vă pentru răspuns.

Dacă sînteți de acord cu propoziția, sau dacă credeți că este advărată în ceea ce vă privește, răspundeți DA.

Dacă nu sînteți de acord cu propoziția, sau dacă considerați că este falsă în ceea ce vă privește, răspundeți NU.

PARTEA I

1. Cînd simt mirosul de friptură sfîrîind, sau văd o bucată de carne suculentă, îmi este foarte greu să mă abțin de la mîncat, chiar dacă tocmai am terminat masa. DA NU
2. De obicei mănînc prea mult la întruniri, de exemplu la petreceri sau picnic-uri. DA NU
3. De obicei îmi este atît de foame încît mănînc mai mult de trei ori pe zi. DA NU
4. Dacă mi-am mîncat porția de calorii, pot să nu mai mănînc nimic. DA NU
5. Îmi este greu să țin regim pentru că mi se face prea foame. DA NU
6. În mod intenționat mă servesc cu puțin, pentru a-mi controla greutatea. DA NU
7. Uneori mîncărurile au un gust atît de bun, încît continui să mănînc și dacă nu-mi mai este foame. DA NU
8. Pentru că îmi este des foame, aş dori ca un expert să-mi spună în timp ce mănînc să mă opresc sau că pot continua. DA NU
9. Cînd îmi este teamă de ceva, mă pomenesc mîncînd. DA NU
10. Viața e prea scurtă ca să-mi fac probleme din dietă. DA NU
11. Pentru că greutatea îmi crește și scade, am abandonat dieta de mai multe ori. DA NU
12. Deseori îmi este atît de foame încît trebuie să mănînc ceva. DA NU
13. Dacă sînt cu cineva care mănîncă prea mult, mănînc și eu prea mult. DA NU
14. Cunosc destul de bine numărul de calorii din alimentele obișnuite. DA NU
15. Cîteodată, cînd încep să mănînc, parcă nu mă mai pot opri DA NU
16. Nu-mi este greu să las ceva în farfurie. DA NU
17. În anumite momente ale zilei mi se face foame, pentru că, atunci. obișnuiesc să mănînc DA NU

18. În timp ce țin regim, dacă am mîncat ceva nepermis, mănînc o perioadă de timp mai puțin pentru compensare. DA NU

19. Dacă sînt cu cineva care mănîncă, mi se face deseori atît de foame încît trebuie să mănînc și eu. DA NU

20. Cînd sînt trist, deseori mănînc prea mult. DA NU

21. Îmi place prea mult să mănînc ca să-mi stric plăcerea numărînd calorii și controlîndu-mi greutatea. DA NU

22. Cînd văd o delicatesă mi se face așa o poftă încît trebuie să o mănînc imediat. DA NU

23. Deseori mă opresc din mîncat, ca măsură conștientă de control a cantității de mîncare. DA NU

24. Mi se face atît de foame încît îmi simt stomacul ca un sac fără fund. DA NU

25. Greutatea mi s-a schimbat foarte puțin în ultimii zece ani. DA NU

26. Îmi este întotdeauna atît de foame încît îmi este greu să mă opresc înainte de-a termina mîncarea din farfurie. DA NU

27. Cînd mă simt singur, mă consolez mîncînd. DA NU

28. Mă rețin în mod conștient de la mîncarea ca să nu mă îngraș. DA NU

29. Cîteodată mi se face foarte foame tîrziu seara sau noaptea. DA NU

30. Mănînc tot ce doresc și cînd doresc. DA NU

31. Fără să-mi dau seama mănînc timp îndelungat. DA NU

32. Îmi calculez caloriile ca măsură conștientă de control a greutății. DA NU

33. Nu mănînc anumite alimente pentru că îngrașă. DA NU

34. Îmi este întotdeauna atît de foame încît pot mînca oricînd. DA NU

35. Dau foarte multă atenție schimbărilor care intervin în ținuta mea. DA NU

36. În timpul dietei, dacă mănînc un aliment nepermis, adeseori continui să mănînc alimente cu multe calorii. DA NU

PARTEA a II-a

Răspundeți la următoarele întrebări încercuind numărul situat deasupra răspunsului potrivit dvs.

37. Cît de des țineți regim în efortul de-a vă controla greutatea?

1	2	3	4
rar	uneori	obișnuit	întotdeauna

38. O modificare a greutății dvs. cu 2,5 kg afectează modul dvs. de viață?
1 deloc — 2 puțin — 3 moderat — 4 foarte mult

39. Cît de des vi se face foame?
1 numai la orele de masă — 2 uneori între mese — 3 des între mese — 4 aproape tot timpul

40. Vina de-a fi mîncat prea mult vă ajută să vă controlați cantitatea de mîncare?
1 niciodată — 2 rar — 3 des — 4 tot timpul

41. Cît de greu este pentru dvs. să vă opriți la jumătatea prînzului și să nu mai mîncați următoarele patru ore?
1 ușor — 2 puțin greu — 3 destul de greu — 4 foarte greu

42. Cît de conștient sînteți de ceea ce mîncați?
1 deloc — 2 puțin — 3 moderat — 4 mult

43. Cît de des evitați mîncăruri ispititoare?
1 niciodată — 2 rar — 3 obișnuit — 4 aproape tot timpul

44. Cît de mult vă place să cumpărați alimente cu puține calorii?
1 deloc — 2 puțin — 3 potrivit — 4 mult

45. Mîncați puțin în fața altora și mult după aceea?
1 niciodată — 2 rar — 3 des — 4 totdeauna

46. Cît de mult vă place să mîncați în mod conștient încet, pentru a vă putea controla cît ați mîncat?
1 de loc — 2 puțin — 3 potrivit — 4 mult

47. Cît de des omiteți desertul pentru că nu vă mai este foame?
1 aproape zilnic — 2 cel puțin săptămînal — 3 rar — 4 niciodată

48. Cît de mult vă place să mîncați conștient mai puțin decît doriți?
1 deloc — 2 puțin — 3 potrivit — 4 mult

49. Continuați să mîncați mult chiar dacă nu vă mai este foame?
1 niciodată — 2 rar — 3 uneori — 4 cel puțin săptămînal

50. Pe o scală de la 0 la 5, unde 0 înseamnă fără restricții la mîncare (mîncați ce doriți și cînd doriți) și 5 înseamnă restricții totale (limitare constantă a cantității de mîncare și nu cedați niciodată) ce număr vă acordați?

0
totdeauna mîncați ce doriți și cînd doriți
1
de obicei mîncați ce doriți și cînd doriți
2
des mîncați ce doriți și cînd doriți
3
des limitați cantitatea de mîncare, dar cedați des
4
de obicei limitați cantitatea de mîncare și cedați rar
5
totdeauna limitați cantitatea de mîncare și nu cedați niciodată.

51. În ce măsură următoarea propoziție vă definește comportamentul la mîncare? „Încep dieta dimineața, dar din cauza unor întîmplări de peste zi spre seară cedez și mănînc ce doresc, promițîndu-mi să reiau dieta a doua zi".

1	2	3	4
nu mă definește	mă definește puțin	mă descrie destul de bine	mă descrie perfect

Calculul factorilor (ref. 119 § III)

Pentru calculul factorilor 1, 2 şi 3, luaţi în considerare întrebările avînd numărul înscris în tabelele de mai jos. Pentru fiecare întrebare din partea I adunaţi 1 ori de cîte ori răspunsul Dvs. coincide cu cel din tabel. Pentru fiecare întrebare din partea II adunaţi 1 ori de cîte ori răspunsul dvs. este mai mare sau egal cu 3.

factorul 1

	PARTEA I												PARTEA II								
Întrebare	6	10	14	16	18	21	23	28	30	32	33	35	37	38	40	42	43	44	46	48	50
Răspuns	DA	NU	DA	DA	DA	NU	DA	DA	NU	DA	DA	DA									

factorul 2

	PARTEA I													PARTEA II		
Întrebare	1	2	7	9	11	13	15	16	20	25	27	31	36	45	49	51
Răspuns	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	NU	DA	NU	DA	NU	DA			

factorul 3

	PARTEA I												PARTEA II		
Întrebare	3	4	5	8	12	17	19	22	24	26	29	34	39	41	47
Răspuns	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA	DA			

ANEXA XII. C

Interpretarea valorilor; consecințe terapeutice (ref. 119 § III)

Factorii	Valori normale	Consecințe terapeutice în cazul scorului crescut
Factorul 1*	6±5	Educație sanitară
Factorul 2**	5,5±4	Terapia comportamentală, evitarea dezinhibitorilor (alcoolul, anxietatea, depresia, tristețea provocată de singurătate
Factorul 3***	7±4	Anorexigene

* Mecanismul conștient al controlului cognitiv al comportamentului alimentar
** Dezinhibiția episodică a controlului
*** Tendința la foame

ANEXA XIII. A

Evaluarea energiei cheltuite (regimul de activitate fizică RAF) Chestionare pentru inventarierea principalelor activități cotidiene. Aprecierea energiei cheltuite (Ec) se va face cu ajutorul anexei XIII.. B.

VII. A. Chestionar pentru inventarierea principalelor activități cotidiene. Aprecierea energiei cheltuite (Ec) se va face cu ajutorul anexei VII.B.

Felul activității	Timpul afectat	Ec
1. Profesia (tabel III. 6.4.) 2. Deplasarea „la" și „de la" locul de muncă 3. Exerciții fizice practicate sistematic 4. Muncă fizică practicată la domiciliu 5. Muncă intelectuală la domiciliu 6. Conducerea automobilului 7. Dans 8. Pescuit; Alte activități		
Total		

Energia cheltuită în cadrul principalelor activități cotidiene (valabil pentru o persoană de 70 kg., la fiecare ±7 kg se va corecta cu ±10%) (A. S. LEON., H. BLACKBURN; în „The Book of Health" Ed. Franklin Watts — 1981)

Activitatea	Kcal/h	MET*
1. Somn	70	1
2. Contact sexual	360—600	5—8
3. Stat pe scaun sau fotoliu	125	2
4. Urmărire program TV sau cinema	125	2
5. Citit	125	2
6. Activități diferite în casă	240—360	3—5
7. Dans	240—360	3—5
8. Săpat, tăiat lemne	420—660	6—9
9. Grădinărit	360—500	5—7
10. Dactilografiat	240	3
11. Conducere auto	150	4
12. Pescuit	240—420	3—6
13. Vînătoare	500	7
14. Alpinism	600	8
15. Tenis	480	6
16. Volei	300	4
17. Handbal	600	8
18. Fotbal	700	9
19. Gimnastică	300	4
20. Ski	500—1020	7—14
21. Baschet	360—660	5—9
22. Mers pe jos (5,5 km/h)	300	4
23. Alergare (15 km/h)	600	8
24. Ciclism (15 km/h)	300	4
25. Inot	360—840	5—11
26. Mers pe jos (coborît)	425	6
27. Mers pe jos (urcat)	600—1080	8—14

* Un MET (metabolic echivalent) reprezintă intensitatea de energie necesară pentru acoperirea nevoilor organismului în condiții bazale de repaus. MET-ul echivalează cu 1,2 Kcal/minut sau cu consumul a 3,5—4 ml. de oxigen (Kg corp/minut). Exprimarea în multipli de MET se aplică mai ușor în aprecierea intensității eforturilor fizice.

ANEXA XIV.

Probabilitatea (%) apariției cardiopatiei ischemice în următorii 6 ani în funcție de vîrstă, sex, TA, colesterolemie, scăderea HDL -prima valoare inscrisă în paranteză) creșterea HDL (a doua valoare înscrisă în paranteză), modificări ECG de hipertrofie ventriculară stîngă, prezența sau absența DZ (STG) la fumători sau nefumători. Datele rezultă din studiul Framingham (Coronary Risk Handbook, American Heart Ass., 1973) la care s-a recalculat probabilitatea în cazul variației col HDL: la fiecare 10 mg variație în concentrația col HDL față de normal, riscul se modifică cu 50% (ref. 164 capitol III).

35 ANI, BĂRBAȚI

NEFUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	0.3 [0.15, 0.45]	0.4 [0.20, 0.60]	0.5 [0.25, 0.75]	0.6 [0.30, 0.90]	0.7 [0.35, 1.05]	0.8 [0.40, 1.20]	1.0 [0.50, 1.50]
210	0.5 [0.25, 0.75]	0.5 [0.25, 0.75]	0.7 [0.35, 1.05]	0.8 [0.40, 1.20]	1.0 [0.50, 1.05]	1.2 [0.60, 1.80]	1.4 [0.70, 2.10]
235	0.6 [0.30, 0.90]	0.8 [0.40, 1.20]	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.4 [0.70, 2.10]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]
260	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	1.9 [0.95, 2.85]	2.3 [1.15, 3.45]	2.8 [1.40, 4.20]
285	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	1.9 [0.95, 2.85]	2.2 [1.10, 3.30]	2.7 [1.35, 4.05]	3.2 [1.60, 4.80]	3.9 [1.95, 5.85]
318	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]	2.6 [1.30, 3.90]	3.2 [1.60, 4.80]	3.8 [1.90, 5.70]	4.5 [2.25, 6.75]	5.4 [2.70, 8.10]
335	2.6 [1.30, 3.90]	3.1 [1.55, 4.65]	3.7 [1.85, 5.55]	4.4 [2.20, 6.60]	5.3 [2.65, 7.95]	6.3 [3.15, 9.45]	7.5 [3.75, 11.25]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	0.4 [0.20, 0.60]	0.5 [0.25, 0.75]	0.6 [0.30, 0.90]	0.7 [0.35, 1.05]	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.3 [0.65, 1.95]
210	0.6 [0.30, 0.90]	0.7 [0.35, 1.05]	0.9 [0.45, 1.35]	1.0 [0.50, 1.50]	1.2 [0.60, 1.80]	1.5 [0.75, 2.25]	1.8 [0.90, 2.70]
235	0.8 [0.40, 1.20]	1.0 [0.50, 1.50]	1.2 [0.60, 1.80]	1.5 [0.75, 2.25]	1.8 [0.90, 2.70]	2.1 [1.05, 3.15]	2.5 [1.25, 3.75]
260	1.2 [0.60, 1.80]	1.4 [0.70, 2.10]	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.5 [1.25, 3.75]	3.0 [1.50, 4.50]	3.6 [1.80, 5.40]
285	1.7 [0.85, 2.55]	2.0 [1.00, 3.00]	2.4 [1.20, 3.60]	2.9 [1.45, 4.35]	3.5 [1.75, 5.25]	4.2 [2.10, 6.30]	5.0 [2.50, 7.50]
310	2.4 [1.20, 3.60]	2.8 [1.40, 4.20]	3.4 [1.70, 5.10]	4.1 [2.05, 6.15]	4.9 [2.45, 7.35]	5.8 [2.90, 8.70]	6.9 [3.45, 10.35]
335	3.3 [1.65, 4.95]	4.0 [2.00, 6.00]	4.8 [2.40, 7.20]	5.7 [2.85, 8.55]	6.8 [3.40, 10.20]	8.1 [4.05, 12.15]	9.6 [4.80, 14.40]

NEFUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚĂ

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	0.7 [0.35, 1.05]	0.8 [0.40, 1.20]	1.0 [0.50, 1.50]	1.2 [0.60, 1.80]	1.4 [0.70, 2.10]	1.7 [0.85, 2.55]	2.0 [1.00, 3.00]
210	1.0 [0.50, 1.50]	1.1 [0.55, 1.65]	1.4 [0.70, 2.10]	1.7 [0.85, 2.55]	2.0 [1.00, 3.00]	2.4 [1.20, 3.60]	2.9 [1.45, 4.35]
235	1.4 [0.70, 2.10]	1.6 [0.80, 2.40]	1.9 [0.95, 2.85]	2.3 [1.15, 3.45]	2.8 [1.40, 4.20]	3.4 [1.70, 5.10]	4.0 [2.00, 6.00]
260	1.9 [0.95, 2.85]	2.3 [1.15, 3.45]	2.7 [1.35, 4.05]	3.3 [1.65, 4.95]	3.9 [1.95, 5.85]	4.7 [2.35, 7.05]	5.6 [2.80, 8.40]
285	2.7 [1.35, 4.05]	3.2 [1.60, 4.80]	3.9 [1.95, 5.85]	4.6 [2.30, 6.90]	5.5 [2.75, 8.25]	6.6 [3.30, 9.90]	7.8 [3.90, 11.70]
310	3.8 [1.90, 5.70]	4.5 [2.25, 6.75]	5.4 [2.70, 8.10]	6.4 [3.20, 9.60]	7.6 [3.80, 11.40]	9.1 [4.55, 13.65]	10.7 [5.35, 16.05]
335	5.3 [2.65, 7.95]	6.3 [3.15, 9.45]	7.5 [3,75, 11.25]	8.9 [4.45, 13.35]	10.5 [5.25, 15.75]	12.4 [6.20, 18.60]	14.6 [7.30, 21.90]

STG. PREZENȚĂ

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.3 [0.65, 1.95]	1.5 [0.75, 2.25]	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]	2.6 [1.30, 3.90]
210	1.2 [0.60, 1.80]	1.5 [0.75, 2.25]	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]	2.6 [1.30, 3.90]	3.1 [1.55, 4.65]	3.7 [1.85, 5.55]
235	1.8 [0.90, 2.70]	2.1 [1.05, 3.15]	2.5 [1.25, 3.75]	3.0 [1.50, 4.50]	3.6 [1.80, 5.40]	4.3 [2.15, 6.45]	5.2 [2.60, 7.80]
260	2.5 [1.25, 3.75]	3.0 [1.50, 4.50]	3.6 [1.80, 5.40]	4.2 [2.10, 6.30]	5.1 [2.55, 7.65]	6.1 [3.05, 9.15]	7.2 [3.60, 10.80]
285	3.5 [1.75, 5.25]	4.2 [2.10, 6.30]	5.0 [2.50, 7.50]	5.9 [2.95, 8.85]	7.1 [3.55, 10.65]	8.4 [4.20, 12.60]	9.9 [4.95, 14.85]
310	4.9 [2.45, 7.35]	5.8 [2.90, 8.70]	6.9 [3.45, 10.35]	8.2 [4.10, 12.30]	9.7 [4.85, 14.55]	11.5 [5.75, 17.25]	13.5 [6.75, 20.25]
335	6.8 [3.40, 10.20]	8.0 [4.00, 12.00]	9.5 [4.75, 14.25]	11.3 [5.65, 16.95]	13.3 [6.65, 19.95]	15.6 [7.80, 23.40]	18.2 [9.10, 27.30]

35 ANI, BĂRBAȚI

FUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	0.5	[0.25, 0.75]	0.6	[0.30, 0.90]	0.7	[0.35, 1.05]	0.9	[0.45, 1.35]	1.1	[0.55, 1.65]	1.3	[0.65, 1.95]	1.5	[0.75, 2.25]
210	0.7	[0.35, 1.05]	0.9	[0.45, 1.35]	1.0	[0.50, 1.50]	1.2	[0.60, 1.80]	1.5	[0.75, 2.25]	1.8	[0.90, 2.70]	2.2	[1.10, 3.30]
235	1.0	[0.50, 1.50]	1.2	[0.60, 1.80]	1.5	[0.75, 2.25]	1.8	[0.90, 2.70]	2.1	[1.05, 3.15]	2.5	[1.25, 3.75]	3.0	[1.50, 4.50]
260	1.4	[0.70, 2.10]	1.7	[0.85, 2.55]	2.1	[1.05, 3.15]	2.5	[1.25, 3.75]	3.0	[1.50, 4.50]	3.5	[1.75, 5.25]	4.2	[2.10, 6.30]
285	2.0	[1.00, 3.00]	2.4	[1.20, 3.60]	2.9	[1.45, 4.35]	3.5	[1.75, 5.25]	4.2	[2.10, 6.30]	5.0	[2.50, 7.50]	5.9	[2.95, 8.85]
310	2.8	[1.40, 4.20]	3.4	[1.70, 5.10]	4.1	[2.05, 6.15]	4.9	[2.45, 7.35]	5.8	[2.90, 8.70]	6.9	[3.45, 10.35]	8.2	[4.10, 12.30]
335	4.0	[2.00, 6.00]	4.8	[2.40, 7.20]	5.7	[2.85, 8.55]	6.8	[3.40, 10.20]	8.0	[4.00, 12.00]	9.5	[4.75, 14.25]	11.3	[5.65, 16.95]

STG. PREZENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	0.7	[0.35, 1.05]	0.8	[0.40, 1.20]	0.9	[0.45, 1.35]	1.1	[0.55, 1.65]	1.4	[0.70, 2.10]	1.6	[0.80, 2.40]	2.0	[1.00, 3.00]
210	0.9	[0.45, 1.35]	1.1	[0.55, 1.65]	1.3	[0.65, 1.95]	1.6	[0.80, 2.40]	1.9	[0.95, 2.85]	2.3	[1.15, 3.45]	2.8	[1.40, 4.20]
235	1.3	[0.65, 1.95]	1.6	[0.80, 2.40]	1.9	[0.95, 2.85]	2.3	[1.15, 3.45]	2.7	[1.35, 4.05]	3.3	[1.65, 4.95]	3.9	[1.95, 5.85]
260	1.9	[0.95, 2.85]	2.2	[1.10, 3.30]	2.7	[1.35, 4.05]	3.2	[1.60, 4.80]	3.8	[1.90, 5.70]	4.6	[2.30, 6.90]	5.5	[2.75, 8.25]
285	2.6	[1.30, 3.90]	3.1	[1.55, 4.65]	3.7	[1.85, 5.55]	4.5	[2.25, 6.75]	5.3	[2.65, 7.95]	6.4	[3.20, 9.60]	7.6	[3.80, 11.40]
310	3.7	[1.85, 5.55]	4.4	[2.20, 6.60]	5.2	[2.60, 7.80]	6.2	[3.10, 9.30]	7.4	[3.70, 11.10]	8.8	[4.40, 13.20]	10.4	[5.20, 15.60]
335	5.1	[2.55, 7.65]	6.1	[3.05, 9.15]	7.3	[3.65, 10.95]	8.6	[4.30, 12.90]	10.2	[5.10, 15.30]	12.1	[6.05, 18.15]	14.2	[7.10, 21.30]

FUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	1.1 [0.55, 1.65]	1.3 [0.65, 1.95]	1.5 [0.75, 2.25]	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]	2.6 [1.30, 3.90]	3.2 [1.60, 4.80]
210	1.5 [0.75, 2.25]	1.8 [0.90, 2.70]	2.1 [1.05, 3.15]	2.6 [1.30, 3.90]	3.1 [1.55, 4.65]	3.7 [1.85, 5.55]	4.4 [2.20, 6.60]
235	2.1 [1.05, 3.15]	2.5 [1.25, 3.75]	3.0 [1.50, 4.50]	3.6 [1.80, 5.40]	4.3 [2.15, 6.45]	5.2 [2.60, 7.80]	6.2 [3.10, 9.30]
260	3.0 [1.50, 4.50]	3.5 [1.75, 5.25]	4.2 [2.10, 6.30]	5.1 [2.55, 7.65]	6.0 [3.00, 9.00]	7.2 [3.60, 10.80]	8.5 [4.25, 12.75]
285	4.1 [2.05, 6.15]	4.9 [2.45, 7.35]	5.9 [2.95, 8.85]	7.0 [3.50, 10.50]	8.4 [4.20, 12.60]	9.9 [4.95, 14.85]	11.7 [5.85, 17.55]
310	5.8 [2.90, 8.70]	6.9 [3.45, 10.35]	8.2 [4.10, 12.30]	9.7 [4.85, 14.55]	11.5 [5.75, 17.25]	13.5 [6.75, 20.25]	15.8 [7.90, 23.70]
335	8.0 [4.00, 12.00]	9.5 [4.75, 14.25]	11.2 [5.60, 16.80]	13.2 [6.60, 19.80]	15.5 [7.75, 23.25]	18.1 [9.05, 27.15]	21.1 [10.55, 31.65]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	1.4 [0.70, 2.10]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.4 [1.20, 3.60]	2.8 [1.40, 4.20]	3.4 [1.70, 5.10]	4.1 [2.05, 6.15]
210	1.9 [0.95, 2.85]	2.3 [1.15, 3.45]	2.8 [1.40, 4.20]	3.3 [1.65, 4.95]	4.0 [2.00, 6.00]	4.8 [2.40, 7.20]	5.7 [2.85, 8.55]
235	2.7 [1.35, 4.05]	3.3 [1.65, 4.95]	3.9 [1.95, 5.85]	4.7 [2.35, 7.05]	5.6 [2.80, 8.40]	6.6 [3.30, 9.90]	7.9 [3.95, 11.85]
260	3.8 [1.90, 5.70]	4.6 [2.30, 6.90]	5.4 [2.70, 8.10]	6.5 [3.25, 9.75]	7.7 [3.85, 11.55]	9.2 [4.60, 13.80]	10.8 [5.40, 16.20]
285	5.3 [2.65, 7.95]	6.4 [3.20, 9.60]	7.6 [3.80, 11.40]	9.0 [4.50, 13.50]	10.6 [5.30, 15.90]	12.5 [6.25, 18.75]	14.7 [7.35, 22.05]
310	7.4 [3.70, 11.10]	8.8 [4.40, 13.20]	10.4 [5.20, 15.60]	12.3 [6.15, 18.45]	14.4 [7.20, 21.60]	16.9 [8.45, 25.35]	19.7 [9.85 29.55]
335	10.2 [5.10, 15.30]	12.0 [6.00, 18.00]	14.2 [7.10, 21.30]	16.6 [8.30, 24.90]	19.3 [9.65, 28.95]	22.4 [11.20, 33.60]	25.8 [12.90, 38.70]

40 ANI, BĂRBAŢI

NEFUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENŢA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
105	0.7	[0.35, 1.05]	0.9	[0.45, 1.35]	1.1	[0.55, 1.65]	1.3	[0.65, 1.95]	1.5	[0.75, 2.25]	1.9	[0.95, 2.85]	2.2	[1.10, 3.30]
210	1.0	[0.50, 1.50]	1.2	[0.60, 1.80]	1.4	[0.70, 2.10]	1.7	[0.85, 2.55]	2.1	[1.05, 3.15]	2.5	[1.25, 3.75]	3.0	[1.50, 4.50]
235	1.3	[0.65, 1.95]	1.6	[0.80, 2.40]	1.9	[0.95, 2.85]	2.3	[1.15, 3.45]	2.8	[1.40, 4.20]	3.3	[1.65, 4.95]	4.0	[2.00, 6.00]
260	1.8	[0.90, 2.70]	2.2	[1.10, 3.30]	2.6	[1.30, 3.90]	3.1	[1.55, 4.65]	3.7	[1.85, 5.55]	4.4	[2.20, 6.60]	5.3	[2.65, 7.95]
285	2.4	[1.20, 3.60]	2.9	[1.45, 4.35]	3.5	[1.75, 5.25]	4.1	[2.05, 6.15]	4.9	[2.45, 7.35]	5.9	[2.95, 8.85]	7.0	[3.50, 10.50]
310	3.2	[1.60, 4.80]	3.8	[1.90, 5.70]	4.6	[2.30, 6.90]	5.5	[2.75, 8.25]	6.5	[3.25, 9.75]	7.8	[3.90, 11.70]	9.2	[4.60 13.80]
335	4.3	[2.15, 6.45]	5.1	[2.55, 7.65]	6.1	[3.05, 9.15]	7.3	[3.65, 10.95]	8.6	[4.30, 12.90]	10.2	[5.10, 15.30]	12.2	[6.10, 18.30]

STG. PREZENŢA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	1.0	[0.50, 1.50]	1.2	[0.60, 1.80]	1.4	[0.70, 2.10]	1.7	[0.85, 2.55]	2.0	[1.00, 3.00]	2.4	[1.20, 3.60]	2.9	[1.45, 4.35]
210	1.3	[0.65, 1.95]	1.6	[0.80, 2.40]	1.9	[0.95, 2.85]	2.2	[1.10, 3.30]	2.7	[1.35, 4.05]	3.2	[1.60, 4.80]	3.9	[1.95, 5.85]
235	1.7	[0.85, 2.55]	2.1	[1.05, 3.15]	2.5	[1.25, 3.75]	3.0	[1.50, 4.50]	3.6	[1.80, 5.40]	4.3	[2.15, 6.45]	5.1	[2.55, 7.65]
260	2.3	[1.15, 3.45]	2.8	[1.40, 4.20]	3.3	[1.65, 4.95]	4.0	[2.00, 6.00]	4.8	[2.40, 7.20]	5.7	[2.85, 8.55]	6.8	[3.40, 10.20]
285	3.1	[1.55, 4.65]	3.7	[1.85, 5.55]	4.5	[2.25, 6.75]	5.3	[2.65, 7.95]	6.3	[3.15, 9.45]	7.6	[3.80, 11.40]	9.0	[4.50, 13.50]
310	4.2	[2.10, 6.30]	5.0	[2.50, 7.50]	5.9	[2.95, 8.85]	7.0	[3.50, 10.50]	8.4	[4.20, 12.60]	9.9	[4.95, 14.85]	11.7	[5.85, 17.55]
335	5.5	[2.75, 8.25]	6.6	[3.30, 9.90]	7.8	[3.90, 11.70]	9.3	[4.65, 13.95]	11.0	[5.50, 16.50]	12.9	[6.45, 19.35]	15.2	[7.60, 22.80]

NEFUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	1.5 [0.75, 2.25]	1.9 [0.95, 2.85]	2.2 [1.10, 3.30]	2.7 [1.35, 4.05]	3.2 [1.60, 4.80]	3.8 [1.90, 5.70]	4.6 [2.30, 6.90]
210	2.1 [1.05, 3.15]	2.5 [1.25, 3.75]	3.0 [1.50, 4.50]	3.6 [1.00, 5.40]	4.3 [2.15, 6.45]	5.1 [2.55, 7.65]	6.1 [3.05, 9.15]
235	2.8 [1.40, 4.20]	3.3 [1.65, 4.95]	4.0 [2.00, 6.00]	4.8 [2.40, 7.20]	5.7 [2.85, 8.55]	6.8 [3.40, 10.20]	8.0 [4.00, 12.00]
260	3.7 [1.85, 5.55]	4.4 [2.20, 6.60]	5.3 [2.65, 7.95]	6.3 [3.15, 9.45]	7.5 [3.75, 11.25]	8.9 [4.45, 13.35]	10.5 [5.25, 15.75]
285	4.9 [2.45, 7.35]	5.9 [2.95, 8.85]	7.0 [3.50, 10.50]	8.3 [4.15, 12.45]	9.9 [4.95, 14.85]	11.6 [5.80, 17.40]	13.7 [6.85, 20.55]
310	6.5 [3.25, 9.75]	7.8 [3.90, 11.70]	9.2 [4.60, 13.00]	10.9 [5.45, 16.35]	12.8 [6.40, 19.20]	15.1 [7.55, 22.65]	17.6 [8.80, 26.40]
335	8.6 [4.30, 12.90]	10.2 [5.10, 15.30]	12.0 [6.00, 18.00]	14.2 [7.10, 21.30]	16.6 [8.30, 24.90]	19.3 [9.65, 28.95]	22.4 [11.20, 33.60]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	2.0 [1.00, 3.00]	2.4 [1.20, 3.60]	2.9 [1.45, 4.35]	3.5 [1.75, 5.25]	4.1 [2.05, 6.15]	4.9 [2.45, 7.35]	5.9 [2.95, 8.85]
210	2.7 [1.35, 4.05]	3.2 [1.60, 4.80]	3.8 [1.90, 5.70]	4.6 [2.30, 6.90]	5.5 [2.75, 8.25]	6.5 [3.25, 9.75]	7.8 [3.90, 11.70]
235	3.6 [1.00, 5.40]	4.3 [2.15, 6.45]	5.1 [2.55, 7.65]	6.1 [3.05, 9.15]	7.3 [3.65, 10.95]	8.6 [4.30, 12.90]	10.2 [5.10, 15.30]
260	4.8 [2.40, 7.20]	5.7 [2.05, 8.55]	6.8 [3.40, 10.20]	8.1 [4.05, 12.15]	9.6 [4.00, 14.40]	11.3 [5.65, 16.95]	13.3 [6.65, 19.95]
285	6.3 [3.15, 9.45]	7.5 [3.75, 11.25]	8.9 [4.45, 13.35]	10.6 [5.30, 15.90]	12.5 [6.25, 18.75]	14.7 [7.35, 22.05]	17.1 [8.55, 25.65]
310	8.3 [4.15, 12.45]	9.9 [4.95, 14.85]	11.7 [5.85, 17.55]	13.7 [6.85, 20.55]	16.1 [8.05, 24.15]	18.8 [9.40, 28.20]	21.8 [10.90, 32.70]
335	10.9 [5.45, 16.35]	12.9 [6.45, 19.35]	15.1 [7.55, 22.63]	17.7 [8.85, 26.55]	20.6 [10.30, 30.90]	23.8 [11.90, 35.70]	27.3 [13.65, 40.95]

40 ANI, BĂRBAŢI

FUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENŢA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
105	1.2 [0.60, 1.80]	1.4 [0.70, 2.10]	1.7 [0.85, 2.55]	2.0 [1.00, 3.00]	2.4 [1.20, 3.60]	2.9 [1.45, 4.35]	3.5 [1.75, 5.25]
210	1.5 [0.75, 2.25]	1.9 [0.95, 2.85]	2.2 [1.10, 3.30]	2.7 [1.35, 4.05]	3.2 [1.60, 4.80]	3.8 [1.90, 5.70]	4.6 [2.30, 6.90]
235	2.1 [1.05, 3.15]	2.5 [1.25, 3.75]	3.0 [1.50, 4.50]	3.6 [1.80, 5.40]	4.3 [2.15, 6.45]	5.1 [2.55, 7.65]	6.1 [3.05, 9.15]
260	2.8 [1.40, 4.20]	3.3 [1.65, 4.95]	4.0 [2.00, 6.00]	4.8 [2.40, 7.20]	5.7 [2.85, 8.55]	6.8 [3.40, 10.20]	8.1 [4.05, 12.15]
285	3.7 [1.85, 5.55]	4.4 [2.20, 6.60]	5.3 [2.65, 7.95]	6.3 [3.15, 9.45]	7.5 [3.75, 11.25]	8.9 [4.45, 13.35]	10.6 [5.30, 15.90]
310	4.9 [2.45, 7.35]	5.9 [2.95, 8.85]	7.0 [3.50, 10.50]	8.3 [4.15, 12.45]	9.9 [4.95, 14.85]	11.7 [5.85, 17.55]	13.7 [6.85, 20.55]
335	6.5 [3.25, 9.75]	7.8 [3.90, 11.70]	9.2 [4.60, 13.80]	10.9 [5.45, 16.35]	12.9 [6.45, 19.35]	15.1 [7.55, 22.65]	17.7 [8.85, 26.55]

STG. PREZENŢA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	1.5 [0.75, 2.25]	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]	2.6 [1.30, 3.90]	3.1 [1.55, 4.65]	3.7 [1.85, 5.55]	4.5 [2.25, 6.75]
210	2.0 [1.00, 3.00]	2.4 [1.20, 3.60]	2.9 [1.45, 4.35]	3.5 [1.75, 5.25]	4.1 [2.05, 6.15]	5.0 [2.50, 7.50]	5.9 [2.95, 8.85]
235	2.7 [1.35, 4.05]	3.2 [1.60, 4.80]	3.9 [1.95, 5.85]	4.6 [2.30, 6.90]	5.5 [2.75, 8.25]	6.6 [3.30, 9.90]	7.8 [3.90, 11.70]
260	3.6 [1.80, 5.40]	4.3 [2.15, 6.45]	5.1 [2.55, 7.65]	6.1 [3.05, 9.15]	7.3 [3.65, 10.95]	8.7 [4.35, 13.05]	10.3 [5.15, 15.45]
285	4.8 [2.40, 7.20]	5.7 [2.85, 8.55]	6.8 [3.40, 10.20]	8.1 [4.05, 12.15]	9.6 [4.80, 14.40]	11.3 [5.65, 15.95]	13.3 [6.65, 19.95]
310	6.3 [3.15, 9.45]	7.5 [3.75, 11.25]	9.0 [4.50, 13.50]	10.6 [5.30, 15.90]	12.5 [6.25, 18.75]	14.7 [7.35, 22.05]	17.2 [8.60, 25.80]
335	8.4 [4.20, 12.60]	9.9 [4.95, 14.85]	11.7 [5.85, 17.55]	13.8 [6.90, 20.70]	16.2 [8.10, 24.30]	18.9 [9.45, 28.35]	21.9 [10.95, 32.85]

FUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	2.4	[1.20, 3.60]	2.9	[1.45, 4.35]	3.4	[1.70, 5.10]	4.1	[2.05, 6.15]	4.9	[2.45, 7.35]	5.9	[2.95, 8.85]	7.0	[3.50, 10.50]
210	3.2	[1.60, 4.80]	3.8	[1.90, 5.70]	4.6	[2.30, 6.90]	5.5	[2.75, 8.25]	6.5	[3.25, 9.75]	7.8	[3.90, 11.70]	9.2	[4.60, 13.80]
235	4.3	[2.15, 6.45]	5.1	[2.55, 7.65]	6.1	[3.05, 9.15]	7.2	[3.60, 10.80]	8.6	[4.30, 12.90]	10.2	[5.10, 15.30]	12.0	[6.00, 18.00]
260	5.7	[2.85, 8.55]	6.8	[3.40, 10.20]	8.0	[4.00, 12.00]	9.5	[4.75, 14.25]	11.3	[5.65, 16.95]	13.3	[6.65, 19.95]	15.6	[7.80, 23.40]
285	7.5	[3.75, 11.25]	8.9	[4.45, 13.35]	10.5	[5.25, 15.75]	12.4	[6.20, 18.60]	14.6	[7.30, 21.90]	17.1	[8.55, 25.65]	19.9	[9.95, 29.85]
310	9.9	[4.95, 14.85]	11.6	[5.80, 17.40]	13.7	[6.85, 20.55]	16.1	[8.05, 24.15]	18.7	[9.35, 28.05]	21.7	[10.85,32.55]	25.1	[12.55, 37.65]
335	12.8	[6.40, 19.20]	15.1	[7.55, 22.65]	17.6	[8.80, 26.40]	20.5	[10.25, 30.75]	23.7	[11.85, 35.55]	27.3	[13.65, 40.95]	31.1	[15.85, 46.75]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	3.1	[1.55, 4.65]	3.7	[1.85, 5.55]	4.4	[2.20, 6.60]	5.3	[2.65, 7.95]	6.3	[3.15, 9.45]	7.5	[3.75, 11.25]	8.9	[4.45, 13.35]
210	4.1	[2.05, 6.15]	4.9	[2.45, 7.35]	5.9	[2.95, 8.85]	7.0	[3.50, 10.50]	8.3	[4.15, 12.45]	9.9	[4.95, 14.85]	11.7	[5.85, 17.55]
235	5.5	[2.75, 8.25]	6.5	[3.25, 9.75]	7.8	[3.90, 11.70]	9.2	[4.60, 13.00]	10.9	[5.45, 16.35]	12.9	[6.45, 19.35]	15.1	[7.55, 22.65]
260	7.3	[3.65, 10.95]	8.6	[4.30, 12.90]	10.2	[5.10, 15.30]	12.1	[6.05, 18.15]	14.2	[7.10, 21.30]	16.6	[8.30, 24.90]	19.4	[9.70, 29.10]
285	9.6	[4.80, 14.40]	11.3	[5.65, 16.95]	13.3	[6.65, 19.95]	15.6	[7.80, 23.40]	18.2	[9.10, 27.30]	21.2	[10.60 31,.00]	24.5	[12.25, 36.75]
310	12.5	[6.25, 18.75]	14.7	[7.35, 22.05]	17.1	[8.55, 25.65]	20.0	[10.00, 30.00]	23.1	[11.55, 34.65]	26.6	[13.30, 39.90]	30.4	[15.20, 45.60]
335	16.1	[8.05, 24.15]	18.8	[9.40, 28.20]	21.8	[10.90, 32.70]	25.2	[12.60, 37.80]	28.8	[14.40, 43.20]	32.8	[16.40, 49.20]	37.1	[18.55, 55.65]

45 ANI, BĂRBAȚI

NEFUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	1.5	[0.75, 2.25]	1.8	[0.90, 2.70]	2.1	[1.05, 3.15]	2.5	[1.25, 3.75]	3.1	[1.55, 4.65]	3.7	[1.85, 5.55]	4.4	[2.20, 6.60]
210	1.9	[0.95, 2.85]	2.2	[1.10, 3.30]	2.7	[1.35, 4.05]	3.2	[1.60, 4.80]	3.9	[1.95, 5.85]	4.6	[2.30, 6.90]	5.5	[2.75, 8.25]
235	2.4	[1.20, 3.60]	2.9	[1.45, 4.35]	3.4	[1.70, 5.10]	4.1	[2.05, 6.15]	4.9	[2.45, 7.35]	5.9	[2.95, 8.85]	7.0	[3.50, 10.50]
260	3.0	[1.50, 4.50]	3.6	[1.80, 5.40]	4.3	[2.15, 6.45]	5.2	[2.60, 7.80]	6.2	[3.10, 9.30]	7.4	[3.70, 11.10]	8.7	[4.35, 13.05]
285	3.8	[1.90, 5.70]	4.6	[2.30, 6.90]	5.5	[2.75, 8.25]	6.5	[3.25, 9.75]	7.8	[3.90, 11.70]	9.2	[4.60, 13.80]	10.9	[5.45, 16.35]
310	4.9	[2.45, 7.35]	5.8	[2.90, 8.70]	6.9	[3.45, 10.35]	8.2	[4.10, 12.30]	9.8	[4.90, 14.70]	11.5	[5.75, 17.25]	13.6	[6.80, 20.40]
335	6.2	[3.10, 9.30]	7.3	[3.65, 10.95]	8.7	[4.35, 13.05]	10.3	[5.15, 15.45]	12.2	[6.10, 18.30]	14.3	[7.15, 21.45]	16.7	[8.35, 25.05]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	1.9	[0.95, 2.85]	2.3	[1.15, 3.45]	2.7	[1.35, 4.05]	3.3	[1.65, 4.95]	3.9	[1.95, 5.85]	4.7	[2.35, 7.05]	5.6	[2.80, 8.40]
210	2.4	[1.20, 3.60]	2.9	[1.45, 4.35]	3.5	[1.75, 5.25]	4.2	[2.10, 6.30]	5.0	[2.50, 7.50]	6.0	[3.00, 9.00]	7.1	[3.55, 10.65]
235	3.1	[1.55, 4.65]	3.7	[1.85, 5.55]	4.4	[2.20, 6.60]	5.3	[2.65, 7.95]	6.3	[3.15, 9.45]	7.5	[3.75, 11.25]	8.9	[4.45, 13.35]
260	3.9	[1.95, 5.85]	4.7	[2.35, 7.05]	5.6	[2.80, 8.40]	6.7	[3.35, 10.05]	7.9	[3.95, 11.85]	9.4	[4.70, 14.10]	11.1	[5.55, 16.65]
285	5.0	[2.50, 7.50]	5.9	[2.95, 8.85]	7.0	[3.50, 10.50]	8.4	[4.20, 12.60]	9.9	[4.95, 14.85]	11.7	[5.85, 17.55]	13.8	[6.90, 20.70]
310	6.3	[3.15, 9.45]	7.4	[3.70, 11.10]	8.8	[4.40, 13.20]	10.5	[5.25, 15.75]	12.3	[6.15, 18.45]	14.5	[7.25, 21.75]	17.0	[8.50, 25.50]
335	7.9	[3.95, 11.85]	9.3	[4.65, 13.95]	11.0	[5.50, 16.50]	13.0	[6.50, 19.50]	15.3	[7.65, 22.95]	17.9	[8.95, 26.85]	20.8	[10.40, 31.20]

NEFUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	3.0	[1.50, 4.50]	3.6	[1.80, 5.40]	4.4	[2.20, 6.60]	5.2	[2.60, 7.80]	6.2	[3.10, 9.30]	7.4	[3.70, 11.10]	8.8	[4.40, 13.20]
210	3.9	[1.95, 5.85]	4.6	[2.30, 6.90]	5.5	[2.75, 8.25]	6.6	[3.30, 9.90]	7.8	[3.90, 11.70]	9.3	[4.65, 13.95]	11.0	[5.50, 16.50]
235	4.9	[2.45, 7.35]	5.8	[2.90, 8.70]	6.9	[3.45, 10.35]	8.3	[4.15, 12.45]	9.8	[4.90, 14.70]	11.6	[5.80, 17.40]	13.6	[6.80, 20.40]
260	6.2	[3.10, 9.30]	7.3	[3.65, 10.95]	8.7	[4.35, 13.05]	10.3	[5.15, 15.45]	12.2	[6.10, 18.30]	14.3	[7.15, 21.45]	16.8	[8.40, 25.20]
285	7.8	[3.90, 11.70]	9.2	[4.60, 13.80]	10.9	[5.45, 16.35]	12.8	[6.40, 19.20]	15.1	[7.55, 22.65]	17.6	[8.80, 26.40]	20.5	[10.25,30.75]
310	9.7	[4.85, 14.55]	11.5	[5.75, 17.25]	13.5	[6.75, 20.25]	15.9	[7.95, 23.65]	18.5	[9.25, 27.75]	21.5	[10.75, 32.25]	24.8	[12.40, 37.20]
335	12.1	[6.05, 18.15]	14.2	[7.10, 21.30]	16.7	[8.35, 25.05]	19.4	[9.70, 29.10]	22.5	[11.25, 33.75]	26.0	[13.00, 39.00]	29.7	[14.85, 44.55]

STG. PREZENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	3.9	[1.95, 5.85]	4.7	[2.35, 7.05]	5.6	[2.80, 8.40]	6.7	[3.35, 10.05]	7.9	[3.95, 11.85]	9.4	[4.70, 14.10]	11.1	[5.55, 16.65]
210	5.0	[2.50, 7.50]	5.9	[2.95, 8.85]	7.1	[3.55, 10.65]	8.4	[4.20, 12.60]	9.9	[4.95, 14.85]	11.7	[5.85, 17.55]	13.8	[6.90, 20.70]
235	6.3	[3.15, 9.45]	7.5	[3.75, 11.25]	8.9	[4.45, 13.35]	10.5	[5.25, 15.75]	12.4	[6.20, 18.60]	14.6	[7.30, 21.90]	17.0	[8.50, 25.50]
260	7.9	[3.95, 11.85]	9.4	[4.70, 14.10]	11.1	[5.55, 16.65]	13.0	[6.50, 19.50]	15.3	[7.65, 22.95]	17.9	[8.95, 26.85]	20.8	[10.40, 31.20]
285	9.9	[4.95, 14.85]	11.7	[5.85, 17.55]	13.7	[6.85, 20.55]	16.1	[8.05, 24.15]	18.8	[9.40, 28.20]	21.8	[10.90, 32.70]	25.2	[12.60, 37.80]
310	12.3	[6.15, 18.45]	14.5	[7.25, 21.75]	16.9	[8.45, 25.35]	19.7	[9.85, 29.55]	22.9	[11.45, 34.35]	26.3	[13.15, 39.45]	30.1	[15.05, 45.15]
335	15.2	[7.60, 22.80]	17.8	[8.90, 26.70]	20.7	[10.35, 31.05]	23.9	[11.95, 35.85]	27.5	[13.75, 41.25]	31.4	[15.70, 47.10]	35.5	[17.75, 53.25]

45 DE ANI, BARBAȚI

FUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	2.3	[1.15, 3.45]	2.7	[1.35, 4.05]	3.3	[1.65, 4.95]	3.9	[1.95, 5.05]	4.7	[2.35, 7.05]	5.6	[2.80, 8.40]	6.7	[3.35, 10.05]
210	2.9	[1.45, 4.35]	3.5	[1.75, 5.25]	4.2	[2.10, 6.30]	5.0	[2.50, 7.50]	5.9	[2.95, 8.85]	7.1	[3.55, 10.65]	8.4	[4.20, 12.60]
235	3.7	[1.85, 5.55]	4.4	[2.20, 6.60]	5.3	[2.65, 7.95]	6.3	[3.15, 9.45]	7.5	[7.75, 11.25]	8.9	[4.45, 13.35]	10.5	[5.25, 15.75]
260	4.7	[2.35, 7.05]	5.6	[2.80, 8.40]	6.6	[3.30, 9.90]	7.9	[3.95, 11.05]	9.4	[4.70, 14.10]	11.1	[5.55, 16.65]	13.0	[6.50, 19.50]
285	5.9	[2.95, 8.05]	7.0	[3.50, 10.50]	8.3	[4.15, 12.45]	9.9	[4.95, 14.85]	11.7	[5.85, 17.55]	13.7	[6.85, 20.55]	16.1	[8.05, 24.15]
310	7.4	[3.70, 11.10]	8.8	[4.40, 13.20]	10.4	[5.20, 15.60]	12.3	[6.15, 18.45]	14.5	[7.25, 21.75]	16.9	[8.45, 25.35]	19.7	[9.85, 29.55]
335	9.3	[4.65, 13.95]	11.0	[5.50, 16.50]	13.0	[6.50, 19.50]	15.2	[7.60, 22.80]	17.8	[8.90, 26.70]	20.7	[10.35, 31.05]	23.9	[11.95, 35.85]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	3.0	[1.50, 4.50]	3.5	[1.75, 5.25]	4.2	[2.10, 6.30]	5.1	[2.55, 7.65]	6.0	[3.00, 9.00]	7.2	[3.60, 10.00]	8.5	[4.25, 12.75]
210	3.7	[1.85, 5.55]	4.5	[2.25, 6.75]	5.4	[2.70, 8,10]	6.4	[3.20, 9.60]	7.6	[3.80, 11.40]	9.0	[4.50, 13.50]	10.7	[5.35, 16.05]
235	4.7	[2.35, 7.05]	5.7	[2.85, 8.55]	6.8	[3.40, 10.20]	8.0	[4.00, 12.00]	9.5	[4.75, 14.25]	11.2	[5.60, 16.80]	13.3	[6.65, 19.95]
260	6.0	[3.00, 9.00]	7.1	[3.55, 10.65]	8.5	[4.25, 12.75]	10.0	[5.00, 15.00]	11.9	[5.95, 17.85]	14.0	[7.00, 21.00]	16.4	[8.20, 24.60]
285	7.5	[3.75, 11.25]	9.0	[4.50, 13.50]	10.6	[5.30, 15.90]	12.5	[6.25, 18.75]	14.7	[7.35, 22.05]	17.2	[8.60, 25.80]	20.0	[10.00, 30.00]
310	9.5	[4.75, 14.25]	11.2	[5.60, 16.80]	13.2	[6.60, 19.00]	15.5	[7.75, 23.25]	18.1	[9.05, 27.15]	21.0	[10.50, 31.50]	24.3	[12.15, 36.45]
335	11.8	[5.90, 17.70]	13.9	[6.95, 20.85]	16.3	[8.15, 24.48]	19.0	[9.50, 28.50]	22.0	[11.00, 33.00]	25.4	[12.70, 38.10]	29.1	[14.55, 43.65]

FUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	4.7	[2.35, 7.05]	5.6	[2.80, 8.40]	6.7	[3.35, 10.05]	7.9	[3.95, 11.85]	9.4	[4.70, 14.10]	11.1	[5.55, 16.65]	13.1	[6.55, 19.65]
210	5.9	[2.95, 8.85]	7.0	[[illegible].50, 10.50]	8.4	[4.20, 12.60]	9.9	[4.95, 14.85]	11.7	[5.85, 17.55]	13.8	[6.90, 20.70]	16.1	[8.05, 24.15]
235	7.4	[3.70, 11.10]	8.8	[4.40, 13.20]	10.5	[5.25, 15.75]	12.3	[6.15, 18.45]	14.5	[7.25, 21.75]	17.0	[8.50, 25.50]	19.8	[9.90, 29.70]
260	9.3	[4.65, 13.95]	11.0	[5.50, 16.50]	13.0	[6.50, 19.40]	15.3	[7.65, 22.95]	17.8	[8.90, 26.70]	20.7	[10.35, 31.05]	24.0	[12.00, 36.00]
285	11.6	[5.80, 17.40]	13.7	[6.85, 20.55]	16.1	[8.05, 24.15]	18.7	[9.35, 28.05]	21.7	[10.85, 32.55]	25.1	[12.53, 37.65]	28.8	[14.40, 43.20]
310	14.4	[7.20, 21.60]	16.9	[8.45, 25.35]	19.7	[9.85, 29.55]	22.8	[11.40, 34.20]	26.2	[13.10, 39.30]	30.0	[15.00, 45.00]	34.1	[17.05, 51,15]
335	17.7	[8.85, 26.55]	20.6	[10.30, 30.90]	23.9	[11.95, 35.85]	27.4	[13.70, 41.10]	31.3	[15.65, 46.95]	35.4	[17.70, 53.10]	39.8	[19.90, 59.70]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	6.0	[3.00, 9.00]	7.2	[3.60, 10.80]	8.5	[4.25, 12.75]	10.1	[5.05, 15.15]	11.9	[5.95, 17.85]	14.0	[7.00, 21.00]	16.4	[8.20, 24.60]
210	7.6	[3.80, 11.40]	9.0	[4.50, 13.50]	10.6	[5.30, 15.90]	12.5	[6.25, 18.75]	14.7	[7.35, 22.05]	17.2	[8.60, 25.80]	20.1	[10.05, 30.15]
235	9.5	[4.75, 14.25]	11.2	[5.60, 16.00]	13.2	[6.60, 19.80]	15.5	[7.75, 23.25]	18.1	[9.05, 27.15]	21.0	(10.50, 31.50]	24.3	[12.15, 36.45]
260	11.8	[5.90, 17.70]	13.9	[6.95, 20.85]	16.3	[8.15, 24.45]	19.0	[9.50, 28.50]	22.1	[11.05, 33.15]	25.4	[12.70, 38.10]	29.1	[14.55, 43.65]
285	14.7	[7.35, 22.05]	17.1	[8.55, 25.65]	20.0	[10.00, 30.00]	23.1	[11.55, 34.65]	26.6	[13.30, 39.90]	30.4	[15.20, 45.60]	34.5	[17.25, 51.75]
310	18.0	[9.00, 27.00]	20.9	[10.45, 31.35]	24.2	[12.10, 36.30]	27.8	[13.90, 41.70]	31.7	[15.85, 47.55]	35.8	[17.90, 53.70]	40.2	[20.10, 60.30]
335	21.9	[10.95, 32.85]	25.3	[12.65, 37.95]	29.0	[14.50, 43.50]	33.0	[16.50, 49.50]	37.2	[18,60, 55.80]	41,7	[20.85, 62.55]	46.3	[23.15, 69.45]

50 ANI, BĂRBAȚI

NEFUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	2.5	[1.25, 3.75]	3.0	[1.50, 4.50]	3.6	[1.80, 5.40]	4.3	[2.15, 6.45]	5.2	[2.60, 7. 80]	6.2	[3.10, 9.30]	7.3	[3.65, 10.95]
210	3.0	[1.50, 4.50]	3.6	[1.80, 5.40]	4.4	[2.20, 6.60]	5.2	[2.60, 7.80]	6.2	[3.10, 9.30]	7.4	[3.70, 11.10]	8.8	[4.40, 13.20]
235	3.7	[1.85, 5.55]	4.4	[2.20, 6.60]	5.2	[2.60, 7.80]	6.3	[3.15, 9.45]	7.4	[3.70, 11.10]	8.8	[4.40, 13.20]	10.5	[5.25, 15.75]
260	4.4	[2.20, 6.60]	5.3	[2.65, 7.95]	6.3	[3.15, 9.45]	7.5	[3.75, 11.25]	8.9	[4.45, 13.35]	10.5	[5.25, 17.75]	12.4	[6.20, 18.60]
285	5.3	[2.65, 7.95]	6.4	[3.20, 9.60]	7.6	[3.80, 11.40]	9.0	[4.50, 13.50]	10.6	[5.30, 15.90]	12.5	[6.25, 18.75]	14.7	[7.35, 22.05]
310	6.4	[3.20, 9.60]	7.6	[3.80, 11.40]	9.0	[4.50, 13.50]	10.7	[5.35, 16.05]	12.6	[6.30, 18.90]	14.8	[7.40, 22.20]	17.3	[8.65, 25.95]
335	7.7	[3.85, 11.55]	9.1	[4.55, 13.65]	10.8	[5.40, 16.20]	12.7	[6.35, 19.05]	14.9	[7.45, 22.35]	17.4	[8.70, 26.10]	20.3	[10.15, 30.45]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	3.3	[1.65, 4.95]	3.9	[1.95, 5.85]	4.7	[2.35, 7.05]	5.6	[2.80, 8.40]	6.6	[3.30, 9.90]	7.9	[3.95, 11.85]	9.4	[4.70, 14.10]
210	3.9	[1.95, 5.85]	4.7	[2.35, 7.05]	5.6	[2.80, 8.40]	6.7	[3.35, 10.05]	7.9	[3.95, 11.85]	9.4	[4.70, 14.10]	11.1	[5.55, 16.65]
235	4.7	[2.35, 7.05]	5.7	[2.85, 8.55]	6.7	[3.35, 10.05]	8.0	[4.00, 12.00]	9.5	[4.75, 14.25]	11.2	[5.60, 16.80]	13.2	[6.60, 19.80]
260	5.7	[2.85, 8.55]	6.8	[3.40, 10.20]	8.1	[4.05, 12.15]	9.6	[4.80, 14.40]	11.3	[5.65, 16.95]	13.3	[6.65, 19.95]	15.6	[7.80, 23.40]
285	6.8	[3.40, 10.20]	8.1	[4.05, 12.15]	9.6	[4.80, 14.40]	11.4	[5.70, 17.10]	13.4	[6.70, 20.10]	15.7	[7.85, 23.55]	18.4	[9.20, 27.60]
310	8.2	[4.10, 12.30]	9.7	[4.85, 14.55]	11.5	[5.75, 17.25]	13.5	[6.75, 20.25]	15.8	[7.90, 23.70]	18.5	[9.25, 27.75]	21.5	[10.75, 32.25]
335	9.8	[4.90, 14.70]	11.5	[5.75, 17.25]	13.6	[6.80, 20.40]	15.9	[7.95, 23.85]	18.6	[9.30, 27.90]	21.6	[10.80,32.40]	24.9	[12.45, 37.35]

NEFUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	5.2 [2.60, 7.80]	6.1 [3.05, 9.15]	7.3 [3.65, 10.95]	8.7 [4.35, 13.05]	10.3 [5.15, 15.45]	12.1 [6.05, 18.15]	14.3 [7.15, 21.45]
210	6.2 [3.10, 9.30]	7.4 [3.70, 11.10]	8.7 [4.35, 13.05]	10.4 [5.20, 15.60]	12.2 [6.10, 18.30]	14.4 [7.20, 21.60]	16.8 [8.40, 25.20]
235	7.4 [3.70, 11.10]	8.8 [4.40, 13.20]	10.4 [5.20, 15.60]	12.3 [6.15, 18.45]	14.5 [7.25, 21.75]	16.9 [8.45, 25.35]	19.7 [9.85, 29.55]
260	8.9 [4.45, 13.35]	10.5 [5.25, 15.75]	12.4 [6.20, 10.60]	14.6 [7.30, 21.90]	17.1 [8.55, 25.65]	19.9 [9.95, 29.85]	23.0 [11.50, 34.50]
285	10.6 [5.30, 15.90]	12.5 [6.25, 18.75]	14.7 [7.35, 22.05]	17.2 [8.60, 25.80]	20.0 [10.00, 30.00]	23.1 [11.55, 34.65]	26.6 [13.30, 39.90]
310	12.6 [6.30, 18.90]	14.8 [7.40, 22.20]	17.3 [8.65, 25.95]	20.1 [10.05, 30.15]	23.3 [11.65, 34.95]	26.8 [13.40, 40.20]	30.6 [15.30, 45.90]
335	14.9 [7.45, 22.34]	17.4 [8.70, 26.10]	20.2 [10.10, 30.30]	23.4 [11.70, 35.10]	26.9 [13.45, 40.35]	30.8 [15.40, 46.20]	34.9 [17.45, 52.35]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	6.6 [3.30, 9.90]	7.9 [3.95, 11.85]	9.3 [4.65, 13.95]	11.0 [5.50, 16.50]	13.0 [6.50, 19.50]	15.3 [7.65, 22.95]	17.8 [8.90, 26.70]
210	7.9 [3.95, 11.85]	9.4 [4.70, 14.10]	11.1 [5.55, 16.65]	13.1 [6.55, 19.65]	15.4 [7.70, 23.10]	17.9 [8.95, 26.85]	20.9 [10.45, 31.35]
235	9.5 [4.75, 14.25]	11.2 [5.60, 16.80]	13.2 [6.60, 19.80]	15.5 [7.75, 23.25]	18.1 [9.05, 27.15]	21.0 [10.50, 31.50]	24.3 [12.15, 36.45]
260	11.3 [5.65, 16.95]	13.3 [6.65, 19.95]	15.6 [7.80, 23.40]	18.2 [9.10, 27.30]	21.1 [10.55, 31.65]	24.4 [12.20, 36.60]	28.0 [14.00, 42.00]
285	13.4 [6.70, 20.10]	15.7 [7.85, 23.55]	18.3 [9.75, 27.45]	21.3 [10.65, 31.95]	24.6 [12.30, 36.90]	28.2 [14.10, 42.30]	32.1 [16.05, 48.15]
310	15.8 [7.90, 23.70]	18.4 [9.20, 27.60]	21.4 [10.70, 32.10]	24.7 [12.35, 37.05]	28.3 [14.15, 42.45]	32.3 [16.15, 48.45]	36.5 [18.25, 54.75]
335	18.6 [9.30, 27.90]	21.5 [10.75, 32.25]	24.9 [12.45, 37.35]	28.5 [14.25, 42.75]	32.5 [16.25, 48.75]	36.7 [18.45, 55.05]	41.1 [20.55, 61.65]

50 ANI, BĂRBAȚI

FUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	3.9	[1.95, 5.85]	4.6	[2.30, 6.90]	5.5	[2.75, 8.25]	6.6	[3.30, 9.90]	7.9	[3.95, 11.85]	9.3	[4.65, 13.95]	11.0	[5.50, 16.50]
210	4.7	[2.35, 7.05]	5.6	[2.80, 8.40]	6.7	[3.35, 10.05]	7.9	[3.95, 11.85]	9.4	[4.70, 14.10]	11.1	[5.55, 16.65]	13.1	[6.55, 19.65]
235	5.6	[2.80, 8.40]	6.7	[3.35, 10.05]	8.0	[4.00, 12.00]	9.5	[4.75, 14.25]	11.2	[5.60, 16.80]	13.2	[6.60, 19.80]	15.5	[7.75, 23.25]
260	6.8	[3.40, 10.20]	8.0	[4.00, 12.00]	9.5	[4.75, 14.25]	11.3	[5.65, 16.95]	13.3	[6.65, 19.95]	15.6	[7.80, 23.40]	18.2	[9.10, 27.30]
285	8.1	[4.05, 12.15]	9.6	[4.80, 14.40]	11.3	[5.65, 16.95]	13.4	[6.70, 20.10]	15.7	[7.85, 23.55]	18.3	[9.15, 27.45]	21.3	[10,65, 31.95]
310	9.7	[4.85, 14.55]	11.4	[5.70, 17.10]	13.5	[6.75, 20.25]	15.8	[7.90, 23.70]	18.4	[9.20, 27.60]	21.4	[10.70, 32.10]	24.7	[12.35, 37.05]
335	11.5	[5.75, 17.25]	13.6	[6.80, 20.40]	15.9	[7.95, 23.85]	18.5	[9.25, 27.75]	21.5	[10.75, 32.29]	24.9	[12.45, 37.35]	28.5	[14.25, 42.75]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	5.0	[2.50, 7.50]	6.0	[3.00, 9.00]	7.1	[3.55, 10.65]	8.4	[4.20, 12.60]	10.0	[5.00, 15.00]	11.8	[5.90, 17.70]	13.9	[6.95, 20.85]
210	6.0	[3.00, 9.00]	7.2	[3.60, 10.80]	8.5	[4.25, 12.75]	10.1	[5.05, 15.15]	11.9	[5.95, 17.05]	14.0	[7.00, 21.00]	16.4	[8.20, 24.60]
235	7.2	[3.60, 10.80]	8.6	[4.30, 12.90]	10.2	[5.10, 15.30]	12.0	[6.00, 18.00]	14.1	[7.05, 21.15]	16.5	[8.25, 24.75]	19.3	[9.65, 28.95]
260	8.6	[4.30, 12.90]	10.2	[5.10, 15.30]	12.1	[6.05, 18.15]	14.2	[7.10, 21.30]	16.6	[8.30, 24.90]	19.4	[9.70, 29.10]	22.5	[11.25, 33.75]
285	10.3	[5.15, 15.45]	12.2	[6.10, 18.30]	14.3	[7.15, 21.45]	16.7	[8.35, 25.05]	19.5	[9.75, 29.25]	22.6	[11.30, 33.90]	26.0	[13.00, 39.00]
310	12.2	[6.10, 18.30]	14.4	[7.20, 21.60]	16.9	[8.45, 25.35]	19.6	[9.80, 29.40]	22.7	[11.35, 34.05]	26.2	[13.10, 39.30]	30.0	[15.00, 45.00]
335	14.5	[7.25, 21.75]	17.0	[8.50, 25.50]	19.8	[9.90, 29.70]	22.9	[11.45, 34.35]	26.3	[13.15, 39.45]	30.1	[15.05, 45.15]	34.2	[17.10, 51.30]

FUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚĂ

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	7.8 [3.90, 11.70]	9.3 [4.65, 13.95]	11.0 [5.50, 16.50]	13.0 [6.50, 19.50]	15.2 [7.60, 22.80]	17.8 [8.90, 26.70]	20.7 [10.35, 31.05]
210	9.4 [4.70, 14.10]	11.1 [5.55, 16.65]	13.0 [6.50, 19.50]	15.3 [7.65, 22.95]	17.9 [8.95, 26.85]	20.8 [10.40, 31.20]	24.0 [12.00, 36.00]
235	11.1 [5.55, 16.65]	13.1 [6.55, 19.65]	15.4 [7.70, 23.10]	18.0 [9.00, 27.00]	20.9 [10.45, 31.35]	24.2 [12.10, 36.30]	27.8 [13.90, 41.70]
260	13.2 [6.60, 19.80]	15.5 [7.75, 23.25]	18.1 [9.05, 27.15]	21.1 [10.55, 31.65]	24.3 [12.15, 36.45]	27.9 [13.95, 41.85]	31.8 [15.90, 47.70]
285	15.6 [7.80, 23.40]	18.3 [9.15, 27.45]	21.2 [10.60, 31.80]	24.5 [12.25, 36.75]	28.1 [14.05, 42.15]	32.0 [16.00, 48.00]	36.2 [18.10, 54.30]
310	18.4 [9.20, 27.60]	21.3 [10.65, 31.95]	24.6 [12.30, 36.90]	28.3 [14.15, 42.45]	32.2 [16.10, 48.30]	36.4 [18.20, 54.60]	40.8 [20.40, 61.20]
335	21.5 [10.75, 32.25]	24.8 [12.40, 37.20]	28.4 [14.20, 42.60]	32.4 [16.20, 48.60]	36.6 [18.30, 54.90]	41.0 [20.50, 61.50]	45.6 [22.80, 68.40]

STG. PREZENȚĂ

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	10.0 [5.00, 15.00]	11.8 [5.90, 17.70]	13.9 [6.95, 20.85]	16.2 [8.10, 24.30]	18.9 [9.45, 28.35]	22.0 [11.00, 33.00]	25.3 [12.65, 37.95]
210	11.9 [5.95, 17.85]	14.0 [7.00, 21.00]	16.4 [8.20, 24.60]	19.1 [9.55, 28.65]	22.1 [11.05, 33.15]	25.5 [12.75, 38.25]	29.2 [14.60, 43.80]
235	14.1 [7.05, 21.15]	16.5 [8.25, 24.75]	19.2 [9.60, 28.80]	22.3 [11.15, 33.45]	25.7 [12.85, 38.55]	29.4 [14.70, 44.10]	33.4 [16.70, 50.10]
260	16.6 [8.30, 24.90]	19.3 [9.65, 28.95]	22.4 [11.20, 33.60]	25.8 [12.90, 38.70]	29.5 [14.75, 44.25]	33.6 [16.80, 50.40]	37.9 [18.95, 56.85]
285	19.5 [9.75, 29.25]	22.5 [11.25, 33.75]	26.0 [13.00, 39.00]	29.7 [14.85, 44.55]	33.8 [16.90, 50.70]	38.0 [19.00, 57.00]	42.5 [21.25, 63.75]
310	22.7 [11.35, 34.05]	26.1 [13.05, 39.15]	29.9 [14.95, 44.85]	33.9 [16.95, 50.85]	38.2 [19.10, 57.30]	42.7 [21.35, 64.05]	47.3 [23.65, 70.95]
335	26.3 [13.15, 39.45]	30.1 [15.05, 45.15]	34.1 [17.05, 51.15]	38.4 [19.20, 57.60]	42.9 [21.45, 64.39]	47.5 [23.75, 71.25]	52.2 [26.10, 78.30]

ANEXA XIV. (Continuare)

55 ANI, BĂRBAȚI

NEFUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS	105	120	135	150	165	180	195
COL							
185	3.7 [1.85 5.55]	4.5 [2.25, 6.75]	5.3 [2.65, 7.95]	6.4 [3.20, 9.60]	7.6 [3.80, 11.40]	9.0 [4.50, 13.50]	10.6 [5.30, 15.90]
210	4.3 [2.15, 6.45]	5.1 [2.55, 7.65]	6.1 [3.05, 9.15]	7.3 [3.65, 10.95]	8.6 [4.30, 12.90]	10.2 [5.10, 15.30]	12.0 [6.00, 18.00]
235	4.9 [2.45, 7.35]	5.8 [2.90, 8.70]	7.0 [3.50, 10.50]	8.3 [4.15, 12.45]	9.8 [4.90, 14.70]	11.6 [5.80, 17.40]	13.6 [6.80, 20.40]
260	5.6 [2.80, 8.40]	6.7 [3.35, 10.05]	7.9 [3.95, 11.85]	9.4 [4.70, 14.10]	11.1 [5.55, 16.65]	13.1 [6.55, 19.65]	15.4 [7.70, 23.10]
285	6.4 [3.20, 9.60]	7.6 [3.80, 11.40]	9.1 [4.55, 13.65]	10.7 [5.35, 16.05]	12.6 [6.30, 18.90]	14.8 [7.40, 22.20]	17.4 [8.70, 26.10]
310	7.3 [3.65, 10.95]	8.7 [4.35, 13.05]	10.3 [5.15, 15.45]	12.2 [6.10, 18.30]	14.3 [7.15, 21.45]	16.7 [8.35, 25.05]	19.5 [9.75, 29.25]
335	8.4 [4.20, 12.60]	9.9 [4.95, 14.85]	11.7 [5.85, 17.55]	13.8 [6.90, 20.70]	16.1 [8.05, 24.15]	18.8 [9.40, 28.20]	21.8 [10.90, 32.70]

STG. PREZENȚA

TA SIS	105	120	135	150	165	180	195
COL							
185	4.8 [2.40, 7.20]	5.7 [2.85, 8.55]	6.8 [3.40, 10.20]	8.1 [4.05, 12.15]	9.6 [4.80, 14.40]	11.4 [5.70, 17.10]	13.4 [6.70, 20.10]
210	5.5 [2.75, 8.25]	6.6 [3.30, 9.90]	7.8 [3.90, 11.70]	9.3 [4.65, 13.95]	10.9 [5.45, 16.35]	12.9 [6.45, 19.35]	15.1 [7.55, 22.65]
235	6.3 [3.15, 9.45]	7.5 [3.75, 11.25]	8.9 [4.45, 13.35]	10.5 [5.25, 15.75]	12.4 [6.20, 18.60]	14.6 [7.30, 21.90]	17.1 [8.55, 25.65]
260	7.2 [3.60, 10.80]	8.5 [4.25, 12.75]	10.1 [5.05, 15.15]	11.9 [5.95, 17.85]	14.1 [7.05, 21.15]	16.5 [8.25, 24.75]	19.2 [9.60, 28.80]
285	8.2 [4.10, 12.30]	9.7 [4.85, 14.55]	11.5 [5.75, 17.25]	13.5 [6.75, 20.25]	15.9 [7.95, 23.85]	18.5 [9.25, 27.75]	21.5 [10.75, 32.25]
310	9.3 [4.65, 13.95]	11.1 [5.55, 16.65]	13.0 [6.50, 19.50]	15.3 [7.65, 22.95]	17.9 [8.95, 26.85]	20.8 [10.40, 31.20]	24.0 [12.00, 36.00]
335	10.6 [5.30, 15.90]	12.5 [6.25, 18.75]	14.7 [7.35, 22.05]	17.2 [8.60, 25.80]	20.1 [10.05, 30.15]	23.2 [11.60, 34.80]	26.7 [13.35, 40.05]

NEFUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	7.5	[3.75, 11.25]	8.9	[4.45, 13.35]	10.6	[5.30, 15.90]	12.5	[6.25, 18.76]	14.7	[7.35, 22.05]	17.2	[8.60, 25.80]	20.0	[10.00, 30.00]
210	8.6	[4.30, 12.90]	10.2	[5.10, 15.30]	12.0	[6.00, 18.00]	14.1	[7.05, 21.15]	16.5	[8.25, 24.75]	19.3	[9.65, 28.95]	22.4	[11.20, 33.60]
235	9.8	[4.90, 14.70]	11.6	[5.80, 17.40]	13.6	[6.80, 20.40]	15.9	[7.95, 23.85]	18.6	[9.30, 27.90]	21.6	[10.80, 32.40]	24.9	[12.45, 37.35]
260	11.1	[5.55, 16.65]	13.1	[6.55, 19.65]	15.4	[7.70, 23.10]	18.0	[9.00, 27.00]	20.9	[10.45, 31.35]	24.1	[12.05, 36.15]	27.7	[13.85, 41.55]
285	12.6	[6.30, 18.90]	14.8	[7.40, 22.20]	17.3	[8.65, 25.95]	20.2	[10.10, 30.30]	23.3	[11.65, 34.95]	26.8	[13.40, 40.20]	30.6	[15.30, 45.90]
310	14.3	[7.15, 21.45]	16.7	[8.35, 25.05]	19.5	[9.75, 29.25]	22.5	[11.25, 33.75]	26.0	[13.00, 39.00]	29.7	[14.85, 44.55]	33.8	[16.90, 50.70]
335	16.1	[8.05, 24.15]	18.8	[9.40, 28.20]	21.8	[10.90, 32.70]	25.1	[12.55, 37.65]	28.8	[14.40, 43.20]	32.8	[16.40, 49.20]	37.0	[18.50, 55.50]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	9.6	[4.80, 14.40]	11.3	[5.65, 15.95]	13.4	[6.70, 20.10]	15.7	[7.85, 23.55]	18.3	[9.15, 27.45]	21.3	[10.65, 31.95]	24.5	[12.25, 36.75]
210	10.9	[5.45, 16.35]	12.9	[6.45, 19.35]	15.1	[7.55, 22.65]	17.7	[8.85, 26.55]	20.5	[10.25, 30.75]	23.7	[11.85, 35.55]	27.3	[13.65, 40.95]
235	12.4	[6.20, 18.60]	14.5	[7.25, 21.75]	17.0	[8.50, 25.50]	19.8	[9.90, 29.70]	23.0	[11.50, 34.50]	26.4	[13.20, 39.60]	30.2	[15.10, 45.30]
260	14.0	[7.00, 21.00]	16.4	[8.20, 24.60]	19.1	[9.55, 28.65]	22.2	[11.10, 33.30]	25.6	[12.80, 38.40]	29.3	[14.65, 43.95]	33.3	[16.65, 49.95]
285	15.8	[7.90, 23.70]	18.5	[9.25, 27.75]	21.4	[10.70, 32.10]	24.8	[12.40, 37.20]	28.4	[14.20, 42.60]	32.2	[16.10, 48.30]	36.5	[18.25, 54.75]
310	17.8	[8.90, 26.70]	20.7	[10.35, 31.05]	23.9	[11.95, 35.85]	27.5	[13.75, 41.25]	31.4	[15.70, 47.10]	35.5	[17.75, 53.25]	39.9	[19.95, 59.85]
335	20.0	[10.00, 30.00]	23.2	[11.60, 34.80]	26.6	[13.30, 39.90]	30.4	[15.20, 45.60]	34.5	[17.25, 51.75]	38.9	[19.45, 58.35]	43.4	[21.70, 65.10]

55 ANI, BĂRBAȚI

FUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	5.7	[2.85, 8.55]	6.8	[3.40, 10.20]	8.1	[4.05, 12.15]	9.6	[4.80, 14.40]	11.3	[5.65, 16.95]	13.4	[6.70, 20.10]	15.7	[7.85, 23.55]
210	6.5	[3.25, 9.75]	7.8	[3.90, 11.70]	9.2	[4.60, 13.80]	10.9	[5.45, 16.35]	12.9	[6.45, 19.35]	15.1	[7.55, 22.65]	17.6	[8.80, 26.40]
235	7.5	[3.75, 11.25]	8.9	[4.45, 13.35]	10.5	[5.25, 15.75]	12.4	[6.20, 18.60]	14.5	[7.25, 21.75]	17.0	[8.50, 25.50]	19.8	[9.90, 29.70]
260	8.5	[4.25, 12.75]	10.1	[5.05, 15.15]	11.9	[5.95, 17.85]	14.0	[7.00, 21.00]	16.4	[8.20, 24.60]	19.1	[9.55, 28.65]	22.2	[11.10, 33.30]
285	9.7	[4.85, 14.55]	11.5	[5.75, 17.25]	13.5	[6.75, 20.25]	15.8	[7.90, 23.70]	18.5	[9.25, 27.75]	21.4	[10.70, 32.10]	24.7	[12.35, 37.05]
310	11.0	[5.50, 16.50]	13.0	[6.50, 19.50]	15.2	[7.60, 22.80]	17.0	[8.90, 26.70]	20.7	[10.35, 31.05]	23.9	[11.95, 35.85]	27.5	[13.75, 41.25]
335	12.5	[6.25, 18.75]	14.7	[7.35, 22.05]	17.2	[8.60, 25.80]	20.0	[10.00, 30.00]	23.1	[11.55, 34.65]	26.6	[13.30, 39.90]	30.4	[15.20, 45.60]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	7.3	[3.65, 10.95]	8:7	[4.35, 13.05]	10.3	[5.15, 15.45]	12.2	[6.10, 10.30]	14.3	[7.15, 21.45]	16.7	[8.35, 25.05]	19.5	[9.75, 29.25]
210	8.4	[4.20, 12.60]	9.9	[4.95, 14.85]	11.7	[5.85, 17.55]	13.8	[6.90, 20.70]	16.1	[8.05, 24.15]	18.8	[9.40, 28.20]	21.8	[10.90, 32.70]
235	9.5	[4.75, 14.25]	11.2	[5.60, 16.80]	13.2	[6.60, 19.00]	15.5	[7.75, 23.25]	18.2	[9.10, 27.30]	21.1	[10.55, 31.65]	24.4	[12.20, 36.60]
260	10.8	[5.40, 16.20]	12.8	[6.40, 19.20]	15.0	[7.50, 22.50]	17.5	[8.75, 26.25]	20.4	[10.20, 30.60]	23.3	[11.80, 35.40]	27.1	[13.55, 40.65]
285	12.3	[6.15, 18.45]	14.4	[7.20, 21.60]	16.9	[8.45, 25.35]	19.7	[9.05, 29.55]	22.8	[11.40, 34.20]	26.2	[13.10, 39.30]	30.0	[15.00, 45.00]
310	13.9	[6.95, 20.85]	16.3	[8.15, 24.45]	19.0	[9.50, 28.50]	22.0	[11.00, 33.00]	25.4	[12.70, 38.10]	29.1	[14.55, 43.65]	33.1	[16.55, 49.65]
335	15.7	[7.85, 23.55]	18.3	[9.15, 27.45]	21.3	[10.65, 31.95]	24.6	[12.30, 36.90]	28.2	[14.10, 42.30]	32.1	[16.05, 48.15]	36.3	[18.15, 54.45]

FUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	11.3	[5.65, 16.95]	13.3	[6.65, 19.95]	15.6	[7.80, 23.40]	18.2	[9.10, 27.30]	21.2	[10.60, 31.80]	24.5	[12.25, 36.75]	28.1	[14.05, 42.15]
210	12.8	[6.40, 19.20]	15.1	[7.55, 22.65]	17.6	[8.80, 26.40]	20.5	[10.25, 30.75]	23.7	[11.85, 35.55]	27.2	[13.60, 40.80]	31.1	[15.55, 46.65]
235	14.5	[7.25, 21.75]	17.0	[8.50, 25.50]	19.8	[9.90, 29.70]	22.9	[11.45, 34.35]	26.3	[13.15, 39.45]	30.1	[15.05, 45.15]	34.2	[17.10, 51.30]
260	16.4	[8.20, 24.60]	19.1	[9.55, 28.65]	22.1	[11.05, 33.15]	25.5	[12.75, 38.25]	29.2	[14.60, 43.80]	33.2	[16.60, 49.80]	37.5	[18.75, 56.25]
285	18.4	[9.20, 27.60]	21.4	[10.70, 32.10]	24.7	[12.35, 37.05]	28.3	[14.15, 24.45]	32.2	[16.10, 48.30]	36.5	[18.25, 54.75]	40.9	[20.45, 61.35]
310	20.6	[10.30, 30.90]	23.9	[11.95, 35.85]	27.4	[13.70, 41.10]	31.3	[15.65, 46.95]	35.4	[17.70, 53.10]	39.8	[19.90, 59.70]	44.4	[22.28, 66.60]
335	23.1	[11.55, 34.65]	26.6	[13.30, 39.90]	30.4	[15.20, 45.60]	34.4	[17.20, 51.60]	38.8	[19.40, 58.20]	43.3	[21.65, 64.95]	47.9	[23.95, 71.85]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	14.2	[7.10, 21.30]	16.7	[8.35, 25.05]	19.4	[9.70, 29.10]	22.5	[11.25, 33.75]	26.0	[13.00, 39.00]	29.7	[14.85, 44.55]	33.7	[16.85, 50.55]
210	16.1	[8.05, 24.15]	18.8	[9.40, 28.20]	21.8	[10.90, 32.70]	25.1	[12.55, 37,65]	28.8	[14.40, 43.20]	32.8	[16.40, 49.20]	37.0	[18.50, 55.50]
235	13.1	[9.05, 27.15]	21.0	[10.50, 31.50]	24.3	[12.15, 36.45]	27.9	[13.95, 41.85]	31.8	[15.90, 47.70]	36.0	[18.00, 54.00]	40.4	[20.20, 60.60]
260	20.3	[10.15, 30.45]	23.5	[11.75, 35.25]	27.0	[13.50, 40.50]	30.9	[15.45, 46.35]	35.0	[17.50, 52.50]	39.3	[19.65, 58.95]	43.9	[21.95, 65.85]
285	22.7	[11.35, 34.05]	26.2	[13.10, 39.30]	29.9	[14.95, 44.85]	34.0	[17.00, 51.00]	38.3	[19.15, 57.45]	42.8	[21.40, 64.20]	47.4	[23.70, 71.10]
310	25.3	[12.65, 37.95]	29.0	[14.50, 43.50]	33.0	[16.50, 49.50]	37.3	[18.65, 55.95]	41.7	[20.85, 62.55]	46.3	[23.15, 69.45]	51.0	[25.50, 76.50]
335	28.1	[14.05, 42.15]	32.0	[16.00, 48.00]	36.2	[18.10, 54.30]	40.6	[20.30, 60.90]	45.2	[22.60, 67.80]	49.9	[24.95, 74.85]	54.5	[27.25, 81.75]

ANEXA XIV. (Continuare)

60 ANI, BĂRBAŢI

NEFUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENŢA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	4.8	[2.40, 7.20]	5.7	[2.85, 8.55]	6.8	[3.40, 10.20]	8.1	[4.05, 12.15]	9.6	[4.80, 14.40]	11.3	[5.65, 16.95]	13.4	[6.70, 20.10]
210	5.2	[2.60, 7.80]	6.2	[3.10, 9.30]	7.4	[3.70, 11.10]	8.8	[4.40, 13.20]	10.4	[5.20, 15.60]	12.3	[6.15, 18.45]	14.4	[7.20, 21.60]
235	5.7	[2.85, 8.55]	6.8	[3.40, 10.20]	8.1	[4.05, 12.15]	9.5	[4.75, 14.25]	11.3	[5.65, 16.95]	13.3	[6.65, 19.95]	15.6	[7.80, 23.40]
260	6.2	[3.10, 9.30]	7.4	[3.70, 11.10]	8.8	[4.40, 13.20]	10.4	[5.20, 15.60]	12.2	[6.10, 18.30]	14.4	[7.20, 21.60]	16.8	[8.20, 25.20]
285	6.7	[3.35, 10.05]	8.0	[4.00, 12.00]	9.5	[4.75, 14.25]	11.2	[5.60, 16.80]	13.2	[6.60, 19.80]	15.5	[7.75, 23.25]	18.1	[9.05, 27.15]
310	7.3	[3.65, 10.95]	8.7	[4.35, 13.05]	10.3	[5.15, 15.45]	12.2	[6.10, 18.30]	14.3	[7.15, 21.45]	16.8	[8.40, 25.20]	19.5	[9.75, 29.25]
335	8.0	[4.00, 12.00]	9.5	[4.75, 14.25]	11.2	[5.60, 16.80]	13.2	[6.60, 19.80]	15.5	[7.75, 23.25]	18.1	[9.05, 27.15]	21.0	[10.50, 31.50]

STG. PREZENŢA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	6.2	[3.10, 9.30]	7.3	[3.65, 10.95]	8.7	[4.35, 13.05]	10.3	[5.15, 15.45]	12.1	[6.05, 18.15]	14.3	[7.15, 21.45]	16.7	[8.35, 25.05]
210	6.7	[3.35, 10.05]	8.0	[4.00, 12.00]	9.4	[4.70, 14.10]	11.2	[5.60, 16.80]	13.2	[6.60, 19.80]	15.4	[7.70, 23.10]	18.0	[9.00, 27.00]
235	7.3	[3.65, 10.95]	8.7	[4.35, 13.05]	10.2	[5.10, 15.30]	12.1	[6.05, 18.15]	14.2	[7.10, 21.30]	16.7	[8.35, 25.05]	19.4	[9.70, 29.10]
260	7.9	[3.95, 11.85]	9.4	[4.70, 14.10]	11.1	[5.55, 16.65]	13.1	[6.55, 19.65]	15.4	[7.70, 23.10]	18.0	[9.00, 27.00]	20.9	[10.45, 31.35]
285	8.6	[4.30, 12.90]	10.2	[5.10, 15.30]	12.0	[6.00, 18.00]	14.2	[7.10, 21.30]	16.6	[8.30, 24.90]	19.3	[9.65, 28.95]	22.4	[11.20, 33.60]
310	9.4	[4.70, 14.10]	11.1	[5.55, 16.65]	13.0	[6.50, 19.50]	15.3	[7.65, 22.95]	17.9	[8.95, 26.85]	20.8	[10.40, 31.20]	24.0	[12.00, 36.00]
335	10.2	[5.10, 15.30]	12.0	[6.00, 18.00]	14.1	[7.05, 21.15]	16.5	[8.25, 24.75]	19.2	[9.60, 28.80]	22.3	[11.15, 33.45]	25.7	[12.85, 38.55]

NEFUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	9.6 [4.80, 14.40]	11.3 [5.65, 16.95]	13.3 [6.65, 19.95]	15.6 [7.80, 23.40]	18.2 [9.10, 27.30]	21.2 [10.60, 31.80]	24.5 [12.25, 36.75]
210	10.4 [5.20, 15.60]	12.2 [6.10, 18.30]	14.4 [7.20, 21.60]	16.9 [8.45, 25.35]	19.6 [9.80, 29.40]	22.7 [11.35, 34.05]	26.2 [13.10, 39.30]
235	11.3 [5.65, 16.95]	13.3 [6.65, 19.95]	15.6 [7.80, 23.40]	18.2 [9.10, 27.30]	21.1 [10.55, 31.65]	24.4 [12.20, 36.60]	28.0 [14.00, 42.00]
260	12.2 [6.10, 18.30]	14.3 [7.15, 21.45]	16.8 [8.40, 25.20]	19.5 [9.75, 29.25]	22.7 [11.35, 34.05]	26.1 [13.05, 39.15]	29.8 [14.90, 44.70]
285	13.2 [6.60, 19.80]	15.5 [7.75, 23.25]	18.1 [9.05, 27.15]	21.0 [10.50, 31.50]	24.3 [12.15, 36.45]	27.9 [13.95, 41.85]	31.8 [15.90, 47.70]
310	14.3 [7.15, 21.45]	16.7 [8.35, 25.05]	19.5 [9.75, 29.25]	22.6 [11.30, 33.90]	26.0 [13.00, 39.00]	29.7 [14.85, 44.55]	33.8 [16.90, 50.70]
335	15.4 [7.70, 23.10]	18.0 [9.00, 27.00]	20.9 [10.45, 31.35]	24.2 [12.10, 36.30]	27.8 [13.90, 41.70]	31.7 [15.85, 47.55]	35.8 [17.90, 53.70]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	12.1 [6.05, 18.15]	14.2 [7.10, 21.30]	16.7 [8.35, 25.05]	19.4 [9.70, 29.10]	22.5 [11.25, 33.75]	25.9 [12.95, 38.85]	29.7 [14.85, 44.55]
210	13.1 [6.55, 19.65]	15.4 [7.70, 23.10]	18.0 [9.00, 27.00]	20.9 [10.45, 31,35]	24.1 [12.05, 36.15]	27.7 [13.85, 41.55]	31.6 [15.80, 47.40]
235	14.2 [7.10, 21.30]	16.6 [8.30, 24.90]	19.4 [9.70, 29.10]	22.4 [11.20, 33.60]	25.9 [12.95, 38.85]	29.6 [14.80, 44.40]	33.6 [16.80, 50.40]
260	15.3 [7.65, 22.95]	17.9 [8.95, 26.85]	20.8 [10.40, 31.20]	24.1 [12.05, 36.15]	27.6 [13.00, 41.40]	31.5 [15.75, 47.25]	35.7 [17.85, 53.55]
285	16.5 [8.25, 24.75]	19.3 [9.65, 28.95]	22.3 [11.15, 33.45]	25.8 [12.90, 38.70]	29.5 [14.75, 44.25]	33.5 [16.75, 50.25]	37.8 [18.90, 56.70]
310	17.8 [8.90, 26.70]	20.7 [10.35, 31.05]	24.0 [12.00, 36.00]	27.5 [13.75, 41.25)	31.4 [15.70, 47.10]	35.6 [17.80, 53.40]	39.9 [19.95, 59.85]
335	19.2 [9.60, 28.80]	22.3 [11.15, 33.45]	25.7 [12.85, 38.55]	29.4 [14.70, 44.10]	33.4 [16.70, 50.10]	37.7 [18.85, 56.55]	42.1 [21.05, 63.15]

60 ANI, BĂRBAŢI

FUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENŢA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	7.3	[3.65, 10.95]	8.7	[4.35, 13.05]	10.3	[5.15, 15.45]	12.1	[6.05, 18.15]	14.2	[7.10, 21.30]	16.7	[8.35, 25.05]	19.4	[9.70, 29.10]
210	7.9	[3.95, 11.85]	9.4	[4.70, 14.10]	11.1	[5.55, 16.65]	13.1	[6.55, 19.65]	15.4	[7.70, 23.10]	18.0	[9.00, 27.00]	20.9	[10.45, 31.35]
235	8.6	[4.30, 12.90]	10.2	[5.10, 15.30]	12.1	[6.05, 18.15]	14.2	[7.10, 21.30]	16.6	[8.30, 24.90]	19.3	[9.65, 28.95]	22.4	[11.20, 33.60]
260	9.4	[4.70, 14.10]	11.1	[5.55, 16.65]	13.0	[6.50, 19.50]	15.3	[7.65, 22.95]	17.9	[8.95, 26.85]	20.8	[10.40, 31.20]	24.0	[12.00, 36.00]
285	10.2	[5.10, 15.30]	12.0	[6.00, 18.00]	14.1	[7.05, 21.15]	16.5	[8.25, 24.75]	19.3	[9.65, 28.95]	22.3	[11.15, 33.45]	25.7	[12.85, 38.55]
310	11.0	[5.50, 16.50]	13.0	[6.50, 19.50]	15.2	[7.60, 22.80]	17.8	[8.90, 26.70]	20.7	[10.35, 31.05]	24.0	[12.00, 36.00]	27.5	[13.75, 41.25]
335	11.9	[5.95, 17.85]	14.1	[7.05, 21.15]	16.5	[8.24, 24.75]	19.2	[9.60, 28.80]	22.3	[11.15, 33.45]	25.6	[12.80, 38.40]	29.4	[14.70, 44.10]

STG. PREZENŢA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	9.3	[4.65, 13.95]	11.0	[5.50, 16.50]	13.0	[6.50, 19.50]	15.2	[7.60, 22.80]	17.8	[8.90, 26.70]	20.7	[10.35, 31.05]	23.9	[11.95, 35.85]
210	10.1	[5.05, 15.15]	11.9	[5.95, 17.85]	14.0	[7.00, 21.00]	16.4	[8.20, 24.60]	19.2	[9.60, 28.80]	22.2	[11.10, 33.30]	25.6	[12.80, 38.40]
235	11.0	[5.50, 16.50]	12.9	[6.45, 19.35]	15.2	[7.60, 22.80]	17.7	[8.85, 26.55]	20.6	[10.30, 30.90]	23.8	[11.90, 35.70]	27.4	[13.70, 41.10]
260	11.9	[5.95, 17.85]	14.0	[7.00, 21.00]	16.4	[8.20, 24.60]	19.1	[9.55, 28.65]	22.1	[11.05, 33.15]	25.5	[12.75, 38.25]	29.2	[14.60, 43.80]
285	12.9	[6.45, 19.35]	15.1	[7.55, 22.65]	17.6	[8.80, 26.40]	20.5	[10.25, 30.75]	23.7	[11.85, 35.55]	27.3	[13.65, 40.95]	31.1	[15.55, 46.65]
310	13.9	[6.95, 20.85]	16.3	[8.15, 24.45]	19.0	[9.50, 28.50]	22.0	[11.00, 33.00]	25.4	[12.70, 38.10]	29.1	[14.55, 43.65]	33.1	[16.55, 49.65]
335	15.0	[7.50, 22.50]	17.6	[8.80, 26.40]	20.4	[10.20, 30.60]	23.6	[11.80, 35.40]	27.2	[13.60, 40.80]	31.0	[15.50, 46.50]	35.1	[17.55, 52.65]

FUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	14.2	[7.10, 21.30]	16.6	[8.30, 24.90]	19.4	[9.70, 29.10]	22.5	[11.25, 33.75]	25.9	[12.95, 38.85]	29.6	[14.80, 44.40]	33.6	[16.80, 50.40]
210	15.3	[7.65, 22.95]	17.9	[8.95, 26.85]	20.8	[10.40, 31.20]	24.1	[12.05, 36.15]	27.7	[13.85, 41.55]	31.5	[15.75, 47.25]	35.7	[17.85, 53.55]
235	16.6	[8.30, 24.90]	19.3	[9.65, 28.95]	22.4	[11.20, 33.60]	25.8	[12.90, 38.70]	29.5	[14.75, 44.25]	33.5	[16.75, 50.25]	37.8	[18.90, 56.70]
260	17.8	[8.90, 26.70]	20.7	[10.35, 31.05]	24.0	[12.00, 36.00]	27.6	[13.80, 41.40]	31.4	[15.70, 47.10]	35.6	[17.80, 53.40]	40.0	[20.00, 60.00]
285	19.2	[9.60, 28.80]	22.3	[11.15, 33.45]	25.7	[12.85, 38.55]	29.4	[14.70, 44.10]	33.4	[16.70, 50.10]	37.7	[18.85, 56.55]	42.2	[21.10, 63.30]
310	20.7	[10.35, 31.05]	23.9	[11.95, 35.85]	27.4	[13.70, 41.10]	31.3	[15.65, 46.95]	35.5	[17.75, 53.25]	39.8	[19.90, 59.70]	44.4	[22.20, 66.60]
335	22.2	[11.10, 33.30]	25.6	[12.80, 38.40]	29.3	[14.65, 43.95]	33.3	[16.65, 49.95]	37.6	[18.80, 56.40]	42.0	[21.00, 63.00]	46.6	[23.30, 69.90]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	17.7	[8.85, 26.55]	20.6	[10.30, 30.90]	23.9	[11.95, 35.85]	27.4	[13.70, 41.10]	31.3	[15.65, 46.95]	35.4	[17.70, 53.10]	39.8	[19.90, 59.70]
210	19.1	[9.55, 28.65]	22.2	[11.10, 33.30]	25.5	[12.75, 38.25]	29.2	[14.60, 43.80]	33.3	[16.65, 49.95]	37.5	[18.75, 56.25]	42.0	[21.00, 63.00]
235	20.5	[10.25, 30.75]	23.8	[11.90, 35.70]	27.3	[13.65, 40.95]	31.2	[15.60, 46.80]	35.3	[17.65, 52.95]	39.7	[19.85, 59.55]	44.2	[22.10, 66.30]
260	22.1	[11.05, 33.15]	25.4	[12.70, 38.10]	29.1	[14.55, 43.65]	33.1	[16.55, 49. 5]	37.4	[18.70, 56.10]	41.9	[20.95, 62.85]	46.5	[23.25, 69.75]
285	23.7	[11.85, 35.55]	27.2	[13.60, 40.80]	31.1	[15.55, 46.65]	35.2	[17.60, 52.80]	39.5	[19.75, 59.25]	44.1	[22.05, 66.15]	48.7	[24.35, 73.05]
310	25.3	[12.65, 37.95]	29.0	[14.50, 43.50]	33.0	[16.50, 49.50]	37.3	[18.65, 55.95]	41.7	[20.85, 62.55]	46.3	[23.15, 69.45]	51.0	[25.50, 76.50]
335	27.1	[13.55, 40.65]	30.9	[15.45, 46.35]	35.1	[17.55, 52.65]	39.4	[19.70, 59.10]	44.0	[22.00, 66.00]	48.6	[24.30, 72.90]	53.3	[26.65, 79.95]

65 ANI, BĂRBAȚI

NEFUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	5.3 [2.65, 7.95]	6.4 [3.20, 9.60]	7.6 [3.80, 11.40]	9.0 [4.50, 13.50]	10.7 [5.35, 16.05]	12.6 [6.30, 18.90]	14.8 [7.40, 22.20]
210	5.5 [2.75, 8.25]	6.6 [3.30, 9.90]	7.9 [3.95, 11.85]	9.3 [4.65, 13.95]	11.0 [5.50, 16.50]	13.0 [6.50, 19.50]	15.3 [7.65, 22.95]
235	5.8 [2.90, 8.70]	6.9 [3.45, 10.35]	8.1 [4.05, 12.15]	9.7 [4.85, 14.55]	11.4 [5.70, 17.10]	13.4 [6.70, 20.10]	15.8 [7.90, 23.70]
260	6.0 [3.00, 9.00]	7.1 [3.55, 10.65]	8.4 [4.20, 12.60]	10.0 [5.00, 15.00]	11.8 [5.90, 17.70]	13.9 [6.95, 20.85]	16.3 [8.15, 24.45]
285	6.2 [3.10, 9.30]	7.4 [3.70, 11.10]	8.7 [4.35, 13.05]	10.4 [5.20, 15.60]	12.2 [6.10, 18.30]	14.4 [7.20, 21.60]	16.8 [8.40, 25.20]
310	6.4 [3.20, 9.60]	7.6 [3.80, 11.40]	9.1 [4.55, 13.65]	10.7 [5.35, 16.05]	12.6 [6.30, 18.90]	14.9 [7.45, 22.35]	17.4 [8.70, 26.10]
335	6.7 [3.35, 10.05]	7.9 [3.95, 11.85]	9.4 [4.70, 14.10]	11.1 [5.55, 16.65]	13.1 [6.55, 19.65]	15.3 [7.65, 22.95]	17.9 [8.95, 26.85]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	185
185	6.9 [3.45 10.35]	8.2 [4.10, 12.30]	9.7 [4.85, 14.55]	11.4 [5.70, 17.10]	13.5 [6.75, 20.25]	15.8 [7.90, 23.70]	18.4 [9.20, 27.60]
210	7.1 [3.55, 10.65]	8.4 [4.20, 12.60]	10.0 [5.00, 15.00]	11.8 [5.90, 17.70]	13.9 [6.95, 20.85]	16.3 [8.15, 24.45]	19.0 [9.50, 28.50]
235	7.4 [3.70, 11.10]	8.8 [4.40, 13.20]	10.4 [5.20, 15.60]	12.2 [6.10, 18.30]	14.4 [7.20, 21.60]	16.8 [8.40, 25.20]	19.6 [9.80, 29.40]
260	7.6 [3.80, 11.40]	9.1 [4.55, 13.65]	10.7 [5.35, 16.05]	12.7 [6.35, 19.05]	14.9 [7.45, 22.35]	17.4 [8.70, 26.10]	20.2 [10.10, 30.30]
285	7.9 [3.95, 11.85]	9.4 [4.70, 14.10]	11.1 [5.55, 16.65]	13.1 [6.55, 19.65]	15.4 [7.70, 23.10]	17.9 [8.95, 26.85]	20.9 [10.45, 31.35]
310	8.2 [4.10, 12.30]	9.7 [4.85, 14.55]	11.5 [5.75, 17.25]	13.5 [6.75, 20.25]	15.9 [7.95, 23.85]	18.5 [9.25, 27.75]	21.5 [10.75, 32.25]
335	8.5 [4.25, 12.75]	10.1 [5.05, 15.15]	11.9 [5.95, 17.85]	14.0 [7.00, 21.00]	16.4 [8.20, 24.60]	19.1 [9.55, 28.65]	22.2 [11.10, 33.30]

NEFUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	10.6	[5.30, 15.90]	12.5	[6.25, 18.75]	14.7	[7.35, 22.05]	17.2	[8.60, 25.80]	20.0	[10.00, 30.00]	23.2	[11.60, 34.80]	26.7	[13.35, 40.05]
210	11.0	[5.50, 16.50]	13.0	[6.50, 19.50]	15.2	[7.60, 22.80]	17.8	[8.90, 26.70]	20.7	[10.35, 31.05]	23.9	[11.95, 35.85]	27.5	[13.75, 41.25]
235	11.4	[5.70, 17.10]	13.4	[6.70, 20.10]	15.7	[7.85, 23.55]	18.4	[9.20, 27.60]	21.3	[10.65, 31.95]	24.6	[12.30, 36.90]	28.2	[14.10, 42.30]
260	11.8	[5.90, 17.70]	13.9	[6.95, 20.85]	16.2	[8.10, 24.30]	18.9	[9.45, 28.35]	22.0	[11.00, 33.00]	25.3	[12.65, 37.95]	29.0	[14.50, 43.50]
285	12.2	[6.10, 18.30]	14.3	[7.15, 21.45]	16.8	[8.40, 25.20]	19.5	[9.75, 29.25]	22.6	[11.30, 33.90]	26.1	[13.05, 39.15]	29.8	[14.90, 44.70]
310	12.6	[6.30, 18.90]	14.8	[7.40, 22.20]	17.3	[8.65, 25.95]	20.2	[10.10, 30.30]	23.3	[11.65, 34.95]	26.8	[13.40, 40.20]	30.7	[15.35, 46.05]
335	13.0	[6.50, 19.50]	15.3	[7.65, 22.95]	17.9	[8.95, 26.85]	20.8	[10.40, 31.20]	24.0	[12.00, 36.00]	27.6	[13.80, 41.40]	31.5	[15.75, 47.25]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	13.4	[6.70, 20.10]	15.7	[7.85, 23.55]	18.4	[9.20, 27.60]	21.3	[10.65, 31.95]	24.6	[12.30, 36.90]	28.3	[14.15, 42.45]	32.2	[16.10, 48.30]
210	13.9	[6.95, 20.85]	16.3	[8.15, 24.45]	19.0	[9.50, 28.50]	22.0	[11.00, 33.00]	25.4	[12.70, 38.10]	29.0	[14.50, 43.50]	33.0	[16.50, 49.50]
235	14.3	[7.15, 21.45]	16.8	[8.40, 25.20]	19.6	[9.80, 29.40]	22.7	[11.35, 34.05]	26.1	[13.05, 39.15]	29.9	[14.95, 44.85]	33.9	[16.95, 50.85]
260	14.8	[7.40, 22.20]	17.3	[8.65, 25.95]	20.2	[10.10, 30.30]	23.3	[11.65, 34.95]	26.9	[13.45, 40.35]	30.7	[15.35, 46.05]	34.8	[17.40, 52.20]
285	15.3	[7.65, 22.95]	17.9	[8.95, 26.85]	20.8	[10.40, 31.20]	24.0	[12.00, 36.00]	27.6	[13.80, 41.40]	31.5	[15.75, 47.25]	35.7	[17.85, 53.55]
310	15.8	[7.90, 23.70]	18.5	[9.25, 27.75]	21.5	[10.75, 32.25]	24.8	[12.40, 37.20]	28.4	[14.20, 42.60]	32.2	[16.15, 48.45]	36.6	[18.30, 54.90]
335	16.3	[8.15, 24.45]	19.1	[9.55, 28.65]	22.1	[11.05, 33.15]	25.5	[12.75, 38.25]	29.2	[14.60, 43.80]	33.2	[16.60, 49.80]	37.5	[18.75, 56.25]

65 ANI, BĂRBAȚI

FUMĂTORI, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENTA

TA SIS / COL	105	120	135	105	165	180	195
185	8.1 [4.05, 12.15]	9.6 [4.80, 14.40]	11.4 [5.70, 17.10]	13.4 [6.70, 20.10]	15.7 [7.85, 23.55]	18.4 [9.20, 27.60]	21.3 [10.65, 31.95]
210	8.4 [4.20, 12.60]	10.0 [5.00, 15.00]	11.8 [5.90, 17.70]	13.9 [6.95, 20.85]	16.2 [8.10, 24.30]	18.9 [9.45, 28.35]	22.0 [11.00, 33.00]
235	8.7 [4.35, 13.05]	10.3 [5.15, 15.45]	12.2 [6.10, 18.30]	14.3 [7.15, 21.45]	16.8 [8.40, 25.20]	19.6 [9.80, 29.40]	22.7 [11.35, 34.05]
260	9.0 [4.50, 13.50]	10.7 [5.35, 16.05]	12.6 [6.30, 18.90]	14.8 [7.40, 22.20]	17.3 [8.65, 25.95]	20.2 [10.10, 30.30]	23.3 [11.65, 34.95]
285	9.4 [4.70, 14.10]	11.1 [5.55, 16.65]	13.0 [6.50, 19.50]	15.3 [7.65, 22.95]	17.9 [8.95, 26.85]	20.8 [10.40, 31.20]	24.0 [12.00, 36.00]
310	9.7 [4.85, 14.55]	11.5 [5.75, 17.25]	13.5 [6.75, 20.25]	15.8 [7.90, 23.70]	18.5 [9.25, 27.75]	21.4 [10.70, 32.10]	24.8 [12.40, 37.20]
335	10.0 [5.00, 15.00]	11.9 [5.95, 17.85]	13.9 [6.95, 20.85]	16.3 [8.15, 24.45]	19.1 [9.55, 28.65]	22.1 [11.05, 33.15]	25.5 [12.75, 38.25]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	10.3 [5.15, 15.45]	12.2 [6.10, 18.30]	14.3 [7.15, 21.45]	16.8 [8.40, 25.20]	19.6 [9.80, 29.40]	22.7 [11.35, 34.05]	26.1 [13.05, 39.15]
210	10.7 [5.35, 16.05]	12.6 [6.30, 18.90]	14.8 [7.40, 22.20]	17.3 [8.65, 25.95]	20.2 [10.10, 30.30]	23.4 [11.70, 35.10]	26.9 [13.45, 40.35]
235	11.1 [5.55, 16.65]	13.1 [6.55, 19.65]	15.3 [7.65, 22.95]	17.9 [8.95, 26.85]	20.8 [10.40, 31.20]	24.1 [12.05, 36.15]	27.6 [13.80, 41.40]
260	11.5 [5.75, 17.25]	13.5 [6.75, 20.25]	15.8 [7.90, 23.70]	18.5 [9.25, 27.75]	21.5 [10.75, 32.25]	24.8 [12.40, 37.20]	28.4 [14.20, 42.60]
285	11.9 [5.95, 17.85]	14.0 [7.00, 21.00]	16.4 [8.20, 24.60]	19.1 [9.55, 28.65]	22.1 [11.05, 33.15]	25.5 [12.75, 38.25]	29.2 [14.60, 43.80]
310	12.3 [6.15, 18.45]	14.4 [7.20, 21.60]	16.9 [8.45, 25.35]	19.7 [9.85, 29.55]	22.8 [11.40, 34.20]	26.2 [13.10, 39.30]	30.0 [15.00, 45.00]
335	12.7 [6.35, 19.05]	14.9 [7.45, 22.35]	17.4 [8.70, 26.10]	20.3 [10.15, 30.45]	23.5 [11.75, 35.25]	27.0 [13.50, 40.50]	30.8 [15.40, 46.20]

FUMĂTORI, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	15.7	[7.85, 23.55]	18.3	[9.15, 27.45]	21.3	[10.65, 31.95]	24.0	[12.00, 36.00]	28.2	[14.10, 42.30]	32.1	[16.05, 48.15]	36.3	[18.15, 54.45]
210	16.2	[8.10, 24.30]	18.9	[9.45, 28.35]	21.9	[10.95, 32.85]	25.3	[12.65, 37.95]	29.0	[14.50, 43.50]	33.0	[16.50, 49.50]	37.2	[18.60, 55.80]
235	16.7	[8.35, 25.05]	19.5	[9.75, 29.25]	22.6	[11.30, 33.90]	26.0	[13.00, 39.00]	29.8	[14.90, 44.70]	33.8	[16.90, 50.70]	38.1	[19.05, 57.15]
260	17.3	[8.65, 25.95]	20.1	[10.05, 30.15]	23.3	[11.65, 34.95]	26.8	[13.40, 40.20]	30.6	[15.30, 45.90]	34.7	[17.35, 52.05]	39.0	[19.50, 58.50]
285	17.8	[8.90, 26.70]	20.7	[10.35, 31.05]	24.0	[12.00, 36.00]	27.5	[13.75, 41.25]	31.4	[15.70, 47.10]	35.6	[17.80, 53.40]	40.0	[20.00, 60.00]
310	18.4	[9.20, 27.60]	21.4	[10.70, 32.10]	24.7	[12.35, 37.05]	28.3	[14.15, 42.45]	32.3	[16.15, 48.45]	36.5	[18.25, 54.75]	40.9	[20.45, 61.35]
335	19.0	[9.50, 28.50]	22.0	[11.00, 33.00]	25.4	[12.70, 38.10]	29.1	[14.55, 43.65]	33.1	[16.55, 49.65]	37.4	[18.70, 56.10]	41.8	[20.90, 62.70]

STG. PREZENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	19.5	[9.75, 29.25]	22.6	[11.30, 33.90]	26.0	[13.00, 39.00]	29.8	[14.90, 44.70]	33.8	[16.90, 50.70]	38.1	[19.05, 57.15]	42.6	[21.30, 63.90]
210	20.1	[10.05, 30.15]	23.3	[11.65, 34.95]	26.8	[13.40, 40.20]	30.6	[15.30, 45.90]	34.7	[17.35, 52.05]	39.1	[19.55, 58.65]	43.6	[21.80, 65.40]
235	20.8	[10.40, 31.20]	24.0	[12.00, 36.00]	27.6	[13.80, 41.40]	31.4	[15.70, 47.10]	35.6	[17.80, 53.40]	40.0	[20.00, 60.00]	44.5	[22.25, 66.75]
260	21.4	[10.70, 32.10]	24.7	[12.35, 37.05]	28.3	[14.15, 42.45]	32.2	[16.15, 48.45]	36.5	[18.25, 54.75]	40.9	[20.45, 61.35]	45.5	[22.75, 68.25]
285	22.1	[11.05, 33.15]	25.4	[12.70, 38.10]	29.1	[14.55, 43.65]	33.1	[16.55, 49.65]	37.4	[18.70, 56.10]	41.8	[20.90, 62.70]	46.4	[23.20, 69.60]
310	22.7	[11.35, 34.05]	26.2	[13.10, 39.30]	29.9	[14.95, 44.85]	34.0	[17.00, 51.00]	38.3	[19.15, 57.45]	42.8	[21.40, 64.20]	47.4	[23.70, 71.10]
335	23.4	[11.70, 35.10]	26.9	[13.45, 40.35]	30.8	[15.40, 46.20]	34.9	[17.45, 52.35]	39.2	[19.60, 58.80]	43.7	[21.85, 65.55]	48.4	[24.20, 72.60]

45 ANI, FEMEI

NEFUMĂTOARE, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	0.4 [0.20, 0.60]	0.6 [0.30, 0.90]	0.7 [0.35, 1.05]	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.4 [0.70, 2.10]	1.7 [0.85, 2.55]
210	0.5 [0.25, 0.75]	0.7 [0.35, 1.05]	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.4 [0.70, 2.10]	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]
235	0.7 [0.35, 1.05]	0.8 [0.40, 1.20]	1.1 [0.55, 1.65]	1.3 [0.65, 1.95]	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.6 [1.30, 3.90]
260	0.8 [0.40, 1.20]	1.0 [0.50, 1.50]	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.6 [1.30, 3.90]	3.2 [1.60, 4.80]
285	1.0 [0.50, 1.50]	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.9 [1.95, 5.85]
310	1.2 [0.60, 1.80]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.4 [1.20, 3.60]	3.1 [1.55, 4.65]	3.8 [1.90, 5.70]	4.7 [2.35, 7.05]
335	1.5 [0.75, 2.25]	1.9 [0.95, 2.85]	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]	3.7 [1.85, 5.55]	4.6 [2.30, 6.90]	5.8 [2.90, 8.70]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	0.7 [0.35, 1.05]	0.8 [0.40, 1.20]	1.1 [0.55, 1.65]	1.3 [0.65, 1.95]	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.6 [1.30, 3.90]
210	0.8 [0.40, 1.20]	1.0 [0.50, 1.50]	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.6 [1.30, 3.90]	3.2 [1.60, 4.80]
235	1.0 [0.50, 1.50]	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.9 [1.95, 5.85]
260	1.2 [0.60, 1.80]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.8 [1.90, 5.70]	4.8 [2.40, 7.20]
285	1.5 [0.75, 2.25]	1.9 [0.95, 2.85]	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]	3.7 [1.85, 5.55]	4.7 [2.35, 7.05]	5.8 [2.90, 8.70]
310	1.9 [0.95, 2.85]	2.3 [1.15, 3.45]	2.9 [1.45, 4.35]	3.7 [1.85, 5.55]	4.6 [2.30, 6.90]	5.7 [2.85, 8.55]	7.0 [3.50, 10.50]
335	2.3 [1.15, 3.45]	2.9 [1.45, 4.35]	3.6 [1.80, 5.40]	4.5 [1.25, 6.75]	5.5 [2.75, 8.25]	6.9 [3.45, 10.35]	8.5 [4.25, 12.75]

NEFUMĂTOARE, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	0.7 [0.35, 1.05]	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.4 [0.70, 2.10]	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.7 [1.35, 4.05]
210	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.3 [0.65, 1.95]	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.6 [1.30, 3.90]	3.3 [1.65, 4.95]
235	1.0 [0.50, 1.50]	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.1 [1.05, 3.15]	2.6 [1.30, 3.90]	3.2 [1.60, 4.80]	4.0 [2.00, 6.00]
260	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.9 [1.95, 5.85]	4.9 [2.35, 7.35]
285	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.8 [1.90, 5.70]	4.8 [2.40, 7.20]	5.9 [2.95, 8.85]
310	1.9 [0.95, 2.85]	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]	3.7 [1.85, 5.55]	4.7 [2.35, 7.05]	5.8 [2.90, 8.70]	7.2 [3.60, 10.80]
335	2.3 [11.5, 3.45]	2.9 [1.45, 4.35]	3.7 [1.85, 5.55]	4.6 [2.30, 6.90]	5.7 [2.85, 8.55]	7.0 [3.50, 10.50]	8.7 [4.35, 13.05]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	1.0 [0.50, 1.50]	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.1 [1.05, 3.15]	2.6 [1.30, 3.90]	3.2 [1.60, 4.80]	4.0 [2.00, 6.00]
210	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.2 [1.60, 4.80]	3.9 [1.95, 5.85]	4.9 [2.45, 7.35]
235	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.8 [1.90, 5.70]	4.8 [2.40, 7.20]	5.9 [2.95, 8.85]
260	1.9 [0.95, 2.85]	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]	3.8 [1.90, 5.70]	4.7 [2.35, 7.05]	5.8 [2.90, 8.70]	7.2 [3.60, 10.80]
285	2.4 [1.20, 3.60]	2.9 [1.45, 4.35]	3.7 [1.85, 5.55]	4.6 [2.30, 6.90]	5.7 [2.85, 8.55]	7.1 [3.55, 10.65]	8.7 [4.35, 13.05]
310	2.9 [1.45, 4.35]	3.6 [1.80, 5.40]	4.5 [2.25, 6.75]	5.6 [2.80, 8.40]	6.9 [3.45, 10.35]	8.5 [4.25, 12.75]	10.5 [5.25, 15.75]
335	3.5 [1.75, 5.25]	4.4 [2.20, 6.60]	5.5 [2.75, 8.25]	6.8 [3.40, 10.20]	8.4 [4.20, 12.60]	10.3 [5.15, 15.45]	12.6 [6.30, 18.90]

45 ANI, FEMEI

FUMĂTOARE, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	0.5 [0.25, 0.75]	0.6 [0.30, 0.90]	0.7 [0.35, 1.05]	0.9 [0.45, 1.35]	1.2 [0.60, 1.80]	1.5 [0.75, 2.25]	1.8 [0.90, 2.70]
210	0.6 [0.30, 0.90]	0.7 [0.35, 1.05]	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.4 [0.70, 2.10]	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]
235	0.7 [0.35, 1.05]	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.4 [0.70, 2.10]	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]	2.7 [1.35, 4.05]
260	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.4 [0.70, 2.10]	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.7 [1.35, 4.05]	3.3 [1.65, 4.95]
285	1.1 [0.55, 1.65]	1.3 [0.65, 1.95]	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.6 [1.30, 3.90]	3.3 [1.65, 4.95]	4.1 [2.05, 6.15]
310	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.6 [1.30, 3.90]	3.2 [1.60, 4.80]	4.0 [2.00, 6.00]	5.0 [2.50, 7.50]
335	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.9 [1.95, 5.85]	4.9 [2.45, 7.35]	6.0 [3.00, 9.00]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	0.7 [0.35, 1.05]	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.4 [0.70, 2.10]	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]	2.8 [1.40, 4.20]
210	0.9 [0.45, 1.35]	1.1 [0.55, 1.65]	1.4 [0.70, 2.10]	1.7 [0.85, 2.55]	2.2 [1.10, 3.30]	2.7 [1.35, 4.05]	3.4 [1.70, 5.10]
235	1.1 [0.55, 1.65]	1.3 [0.65, 1.95]	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.6 [1.30, 3.90]	3.3 [1.65, 4.95]	4.1 [2.05, 6.15]
260	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.1 [1.05, 3.15]	2.6 [1.30, 3.90]	3.2 [1.60, 4.80]	4.0 [2.00, 6.00]	5.0 [2.50, 7.50]
285	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.9 [1.95, 5.85]	4.9 [2.45, 7.35]	6.1 [3.05, 9.15]
310	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.8 [1.90, 5.70]	4.8 [2.40, 7.20]	5.9 [2.95, 8.85]	7.4 [3.70, 11.10]
335	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]	3.8 [1.90, 5.70]	4.7 [2.35, 7.05]	5.8 [2.90, 8.70]	7.2 [3.60, 10.80]	8.9 [4.45, 13.35]

FUMĂTOARE, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚĂ

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	0.7	[0.35, 1.05]	0.9	[0.45, 1.35]	1.1	[0.55, 1.65]	1.4	[0.70, 2.10]	1.8	[0.90, 2.70]	2.3	[1.15, 3.45]	2.8	[1.40, 4.20]
210	0.9	[0.45, 1.35]	1.1	[0.55, 1.65]	1.4	[0.70, 2.10]	1.8	[0.90, 2.70]	2.2	[1.10, 3.30]	2.8	[1.40, 4.20]	3.4	[1.70, 5.10]
235	1.1	[0.55, 1.65]	1.4	[0.70, 2.10]	1.7	[0.85, 2.55]	2.2	[1.10, 3.30]	2.7	[1.35, 4.05]	3.4	[1.70, 5.10]	4.2	[2.10, 6.30]
260	1.3	[0.65, 1.95]	1.7	[0.85, 2.55]	2.1	[1.05, 3.15]	2.6	[1.30, 3.90]	3.3	[1.65, 4.95]	4.1	[2.05, 6.15]	5.1	[2.55, 7.65]
285	1.6	[0.80, 2.40]	2.1	[1.05, 3.15]	2.6	[1.30, 3.90]	3.2	[1.60, 4.80]	4.0	[2.00, 6.00]	5.0	[2.50, 7.50]	6.2	[3.10, 9.30]
310	2.0	[1.00, 3.00]	2.5	[1.25, 3.75]	3.2	[1.60, 4.80]	3.9	[1.95, 5.85]	4.9	[2.45, 7.35]	6.1	[3.05, 9.15]	7.5	[3.75, 11.25]
335	2.5	[1.25, 3.75]	3.1	[1.55, 4.65]	3.8	[1.90, 5.70]	4.8	[2.40, 7.20]	5.9	[2.95, 8.85]	7.4	[3.70, 11.10]	9.1	[4.55, 13.65]

STG. PREZENȚĂ

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	1.1	[0.55, 1.65]	1.4	[0.70, 2.10]	1.7	[0.85, 2.55]	2.2	[1.10, 3.30]	2.7	[1.35, 4.05]	3.4	[1.70, 5.10]	4.2	[2.10, 6.30]
210	1.3	[0.65, 1.95]	1.7	[0.85, 2.55]	2.1	[1.05, 3.15]	2.6	[1.30, 3.90]	3.3	[1.65, 4.95]	4.1	[2.05, 6.15]	5.1	[2.55, 7.65]
235	1.7	[0.85, 2.55]	2.1	[1.05, 3.15]	2.6	[1.30, 3.90]	3.2	[1.60, 4.80]	4.0	[2.00, 6.00]	5.0	[2.50, 7.50]	6.2	[3.10, 9.30]
260	2.0	[1.00, 3.00]	2.5	[1.25, 3.75]	3.2	[1.60, 4.80]	3.9	[1.95, 5.85]	4.9	[2.45, 7.35]	6.1	[3.05, 9.15]	7.6	[3.80, 11.40]
285	2.5	[1.25, 3.75]	3.1	[1.55, 4.65]	3.9	[1.95, 5.85]	4.8	[2.40, 7.20]	6.0	[3.00, 9.00]	7.4	[3.70, 11.10]	9.1	[4.55, 13.65]
310	3.0	[1.50, 4.50]	3.8	[1.90, 5.70]	4.7	[2.35, 7.05]	5.8	[2.90, 8.70]	7.2	[3.60, 10.80]	8.9	[4.45, 13.35]	11.0	[5.50, 16.50]
335	3.7	[1.85, 5.55]	4.6	[2.30, 6.90]	5.7	[2.85, 8.55]	7.1	[3.55, 10.65]	8.8	[4.40, 13.20]	10.8	[5.40, 16.20]	13.2	[6.60, 19.80]

50 ANI, FEMEI

NEFUMĂTOARE, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	0.8 [0.40, 1.20]	1.0 [0.50, 1.50]	1.2 [0.60, 1.80]	1.5 [0.75, 2.25]	1.9 [0.95, 2.85]	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]
210	0.9 [0.45, 1.35]	1.2 [0.60, 1.80]	1.5 [0.75, 2.25]	1.8 [0.90, 2.70]	2.3 [1.15, 3.45]	2.9 [1.45, 4.35]	3.6 [1.80, 5.40]
235	1.1 [0.55, 1.65]	1.4 [0.70, 2.10]	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]	2.8 [1.40, 4.20]	3.4 [1.70, 5.10]	4.2 [2.15, 6.45]
260	1.3 [0.65, 1.95]	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.6 [1.30, 3.90]	3.3 [1.65, 4.95]	4.1 [2.05, 6.15]	5.1 [2.55, 7.65]
285	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.9 [1.95, 5.85]	4.9 [2.45, 7.35]	6.1 [3.05, 9.15]
310	1.9 [0.95, 2.85]	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]	3.8 [1.90, 5.70]	4.7 [2.35, 7.05]	5.8 [2.90, 8.70]	7.2 [3.60, 10.80]
335	2.3 [1.15, 3.45]	2.9 [1.45, 4.35]	3.6 [1.80, 5.40]	4.5 [2.25, 6.75]	5.6 [2.80, 8.40]	6.9 [3.45, 10.35]	8.5 [4.25, 12.75]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	1.2 [0.60, 1.80]	1.5 [0.75, 2.25]	1.9 [0.95, 2.85]	2.3 [1.15, 3.45]	2.9 [1.45, 4.35]	3.6 [1.80, 5.40]	4.5 [2.25, 6.75]
210	1.4 [0.70, 2.10]	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]	2.8 [1.40, 4.20]	3.5 [1.75, 5.25]	4.3 [2.15, 6.45]	5.4 [2.70, 8.10]
235	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.7 [1.35, 4.05]	3.3 [1.65, 4.95]	4.1 [2.05, 6.15]	5.1 [2.55, 7.65]	6.4 [3.20, 9.60]
260	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.2 [1.60, 4.80]	3.9 [1.95, 5.85]	4.9 [2.45, 7.35]	6.1 [3.05, 9.15]	7.6 [3.80, 11.40]
285	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]	3.8 [1.90, 5.70]	4.7 [2.35, 7.05]	5.8 [2.90, 8.70]	7.2 [3.60, 10.00]	8.9 [4.45, 13.35]
310	2.9 [1.45, 4.35]	3.6 [1.80, 5.40]	4.5 [2.25, 6.75]	5.6 [2.80, 8.40]	6.9 [3.45, 10.35]	8.6 [4.30, 12.90]	10.5 [5.25, 15.75]
335	3.5 [1.75, 5.25]	4.3 [2.15, 6.45]	5.4 [2.70, 8.10]	6.6 [3.30, 9.90]	8.2 [4.10, 12.30]	10.1 [5.05, 15.15]	12.4 [6.20, 18.60]

NEFUMĂTOARE, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	1.2	[0.60, 1.80]	1.5	[0.75, 2.25]	1.9	[0.95, 2.85]	2.4	[1.20, 3.60]	3.0	[1.50, 4.50]	3.7	[1.85, 5.55]	4.6	[2.30, 6.90]
210	1.4	[0.70, 2.10]	1.8	[0.90, 2.70]	2.3	[1.15, 3.45]	2.8	[1.40, 4.20]	3.5	[1.75, 5.25]	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]
235	1.7	[0.85, 2.55]	2.2	[1.10, 3.30]	2.7	[1.35, 4.05]	3.4	[1.70, 5.10]	4.2	[2.10, 6.30]	5.3	[2.65, 7.95]	6.5	[3.25, 9.75]
260	2.1	[1.05, 3.15]	2.6	[1.30, 3.90]	3.2	[1.60, 4.80]	4.0	[2.00, 6.00]	5.0	[2.50, 7.50]	6.2	[3.10, 9.30]	7.7	[3.85, 11.55]
285	2.5	[1.25, 3.75]	3.1	[1.55, 4.65]	3.9	[1.95, 5.85]	4.8	[2.40, 7.20]	6.0	[3.00, 9.00]	7.4	[3.70, 11.10]	9.1	[4.55, 13.65]
310	3.0	[1.50, 4.50]	3.7	[1.85, 5.55]	4.6	[2.30, 6.90]	5.7	[2.85, 8.55]	7.1	[3.55, 10.65]	8.8	[4.40, 13.20]	10.8	[5.40, 16.20]
335	3.5	[1.75, 5.25]	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]	8.4	[4.20, 12.60]	10.3	[5.15, 15.45]	12.7	[6.35, 19.05]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	1.8	[0.90, 2.70]	2.3	[1.15, 3.45]	2.9	[1.45, 4.35]	3.6	[1.80, 5.40]	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]
210	2.2	[1.10, 3.30]	2.7	[1.35, 4.05]	3.4	[1.70, 5.10]	4.2	[2.10, 6.30]	5.3	[2.65, 7.95]	6.6	[3.30, 9.90]	8.1	[4.05, 12.15]
235	2.6	[1.30, 3.90]	3.3	[1.65, 4.95]	4.1	[2.85, 6.15]	5.1	[2.55, 7.65]	6.3	[3.15, 9.45]	7.8	[3.90, 11.70]	9.6	[4.80, 14.40]
260	3.1	[1.55, 4.65]	3.9	[1.95, 5.85]	4.8	[2.40, 7.20]	6.0	[3.00, 9.00]	7.4	[3.70, 11.10]	9.2	[4.60, 13.80]	11.3	[5.65, 16.95]
285	3.7	[1.85, 5.55]	4.6	[2.30, 6.90]	5.8	[2.90, 8.70]	7.1	[3.55, 10.65]	8.8	[4.40, 13.20]	10.8	[5.40, 16.20]	12.7	[6.35, 19.05]
310	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]	8.4	[4.20, 12.60]	10.4	[5.20, 15.60]	12.7	[6.35, 19.05]	15.5	[7.75, 23.25]
335	5.3	[2.65, 7.95]	6.5	[3.25, 9.75]	8.1	[4.05, 12.15]	10.0	[5.00, 15.00]	12.2	[6.10, 18.30]	14.9	[7.45, 22.35]	18.0	[9.00, 27.00]

ANEXA XIV. (Continuare)

50 ANI, FEMEI

FUMĂTOARE, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS	105	120	135	150	165	180	195
COL							
185	0.8 [0.40, 1.20]	1.0 [0.50, 1.50]	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.2 [1.60, 4.80]
210	1.0 [0.50, 1.50]	1.2 [0.60, 1.80]	1.5 [0.75, 2.25]	1.9 [0.95, 2.85]	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]	3.8 [1.90, 5.70]
235	1.2 [0.60, 1.80]	1.5 [0.75, 2.25]	1.9 [0.95, 2.85]	2.3 [1.15, 3.45]	2.9 [1.45, 4.35]	3.6 [1.80, 5.40]	4.5 [2.25, 6.75]
260	1.4 [0.70, 2.10]	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]	2.8 [1.40, 4.20]	3.5 [1.75, 5.25]	4.3 [2.15, 6.45]	5.4 [2.70, 8.10]
285	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.6 [1.30, 3.90]	3.3 [1.65, 4.95]	4.1 [2.05, 6.15]	5.1 [2.55, 7.65]	6.4 [3.20, 9.60]
310	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.2 [1.60, 4.80]	3.9 [1.95, 5.85]	4.9 [2.45, 7.35]	6.1 [3.05, 9.15]	7.5 [3.75, 11.25]
335	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]	3.8 [1.90, 5.70]	4.7 [2.35, 7.05]	5.8 [2.90, 8.70]	7.2 [3.60, 10.80]	8.9 [4.45, 13.35]

STG. PREZENȚA

TA SIS	105	120	135	150	165	180	195
COL							
185	1.2 [0.60, 1.80]	1.6 [0.80, 2.40]	1.9 [0.95, 2.85]	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]	3.8 [1.90, 5.70]	4.7 [2.35, 7.05]
210	1.5 [0.75, 2.25]	1.9 [0.95, 2.85]	2.3 [1.15, 3.45]	2.9 [1.45, 4.35]	3.6 [1.80, 5.40]	4.5 [2.25, 6.75]	5.6 [2.80, 8.40]
235	1.8 [0.90, 2.70]	2.2 [1.10, 3.30]	2.8 [1.40, 4.20]	3.5 [1.75, 5.25]	4.3 [2.15, 6.45]	5.4 [2.70, 8.10]	6.7 [3.35, 10.05]
260	2.1 [1.05, 3.15]	2.7 [1.35, 4.05]	3.3 [1.65, 4.95]	4.1 [2.05, 6.15]	5.2 [2.60, 7.80]	6.4 [3.20, 9.60]	7.9 [3.95, 11.85]
285	2.5 [1.25, 3.75]	3.2 [1.60, 4.80]	4.0 [2.00, 6.00]	4.9 [2.45, 7.35]	6.1 [3.05, 9.15]	7.6 [3.80, 11.40]	9.4 [4.70, 14.10]
310	3.0 [1.50, 4.50]	3.8 [1.90, 5.70]	4.7 [2.35, 7.05]	5.9 [2.95, 8.85]	7.3 [3.65, 10.95]	9.0 [4.50, 13.50]	11.0 [5.50, 16.50]
335	3.6 [1.80, 5.40]	4.5 [2.25, 6.75]	5.6 [2.80, 8.40]	7.0 [3.50, 10.50]	8.6 [4.30, 12.90]	10.6 [5.30, 15.90]	12.9 [6.45, 19.35]

FUMĂTOARE, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	1.3	[0.65, 1.95]	1.6	[0.80, 2.40]	2.0	[1.00, 3.00]	2.5	[1.25, 3.75]	3.1	[1.55, 4.65]	3.9	[1.95, 5.85]	4.8	[2.40, 7.20]
210	1.5	[0.75, 2.25]	1.9	[0.95, 2.85]	2.4	[1.20, 3.60]	3.0	[1.50, 4.50]	3.7	[1.85, 5.55]	4.6	[2.30, 6.90]	5.8	[2.90, 8.70]
235	1.8	[0.90, 2.70]	2.3	[1.15, 3.45]	2.9	[1.45, 4.35]	3.6	[1.80, 5.40]	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]
260	2.2	[1.10, 3.30]	2.7	[1.35, 4.05]	3.4	[1.70, 5.10]	4.2	[2.10, 6.30]	5.3	[2.65, 7.95]	6.5	[3.25, 9.75]	8.1	[4.05, 12.15]
285	2.6	[1.30, 3.90]	3.3	[1.65, 4.95]	4.1	[2.05, 6.15]	5.0	[2.50, 7.50]	6.3	[3.15, 9.45]	7.8	[3.90, 11.70]	9.6	[4.80, 14.40]
310	3.1	[1.55, 4.65]	3.9	[1.95, 5.85]	4.8	[2.40, 7.20]	6.0	[3.00, 9.00]	7.4	[3.70, 11.10]	9.2	[4.60, 13.80]	11.3	[5.65, 16.95]
335	3.7	[1.85, 5.55]	4.6	[2.30, 6.90]	5.7	[2.85, 8.55]	7.1	[3.55, 10.65]	8.8	[4.40, 13.20]	10.8	[5.40, 16.20]	13.2	[6.60, 19.80]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	1.9	[0.95, 2.85]	2.4	[1.20, 3.60]	3.0	[1.50, 4.50]	3.7	[1.85, 5.55]	4.7	[2.35, 7.05]	5.8	[2.90, 8.70]	7.2	[3.60, 10.80]
210	2.3	[1.15, 3.45]	2.9	[1.45, 4.35]	3.6	[1.80, 5.40]	4.5	[2.25, 6.75)	5.5	[2.75, 8.25]	6.9	[3.45, 10.35]	8.5	[4.25, 12.75]
235	2.7	[1.35, 4.05]	3.4	[1.70, 5.10]	4.3	[2.15, 6.45]	5.3	[2.65, 7.95]	6.6	[3.30, 9.90]	8.1	[4.05, 12.15]	10.0	[5.00, 15.00]
260	3.3	[1.65, 4.95]	4.1	[2.05, 6.15]	5.1	[2.55, 7.65]	6.3	[3.15, 9.45]	7.8	[3.90, 11.70]	9.6	[4.80, 14.40]	11.8	[5.90, 17.70]
285	3.9	[1.95, 5.85]	4.9	[2.45, 7.35]	6.0	[3.00, 9.00]	7.5	[3.75, 11.25]	9.2	[4.60, 13.80]	11.3	[5.65, 16.95]	13.8	[6.90, 20.70]
310	4.6	[2.30, 6.90]	5.8	[2.90, 8.70]	7.1	[3.55, 10.65]	8.8	[4.40, 13.20]	10.9	[5.45, 16.35]	13.3	[6.65, 19.95]	16.1	[8.05, 24.15]
335	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]	8.5	[4.25, 12.75]	10.4	[5.20, 15.60]	12.8	[6.40, 19.20]	15.5	[7.75, 23.25]	18.8	[9.40, 28.20]

55 ANI, FEMEI

NEFUMĂTOARE, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	1.3 [0.65, 1.95]	1.6 [0.80, 2.40]	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.8 [1.90, 5.70]	4.8 [2.40, 7.20]
210	1.5 [0.75, 2.25]	1.8 [0.90, 2.70]	2.3 [1.15, 3.45]	2.9 [1.45, 4.35]	3.6 [1.80, 5.40]	4.5 [2.25, 6.75]	5.6 [2.80, 8.40]
235	1.7 [0.85, 2.55]	2.1 [1.05, 3.15]	2.7 [1.35, 4.05]	3.4 [1.70, 5.10]	4.2 [2.10, 6.30]	5.2 [2.60, 7.80]	6.5 [3.25, 9.75]
260	2.0 [1.00, 3.00]	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.9 [1.95, 5.85]	4.9 [2.45, 7.35]	6.0 [3.00, 9.00]	7.5 [3.75, 11.25]
285	2.3 [1.15, 3.45]	2.9 [1.45, 4.35]	3.7 [1.85, 5.55]	4.5 [2.25, 6.75]	5.7 [2.85, 8.55]	7.0 [3.50, 10.50]	8.7 [4.35, 13.05]
310	2.7 [1.35, 4.05]	3.4 [1.70, 5.10]	4.3 [2.15, 6.45]	5.3 [2.65, 7.95]	6.6 [3.30, 9.90]	8.1 [4.05, 12.15]	10.0 [5.00, 15.00]
335	3.2 [1.60, 4.80]	4.0 [2.00, 6.00]	4.9 [2.45, 7.35]	6.1 [3.05, 9.15]	7.6 [3.80, 11.40]	9.4 [4.70, 14.10]	11.5 [5.75, 17.25]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	1.9 [0.95, 2.85]	2.4 [1.20, 3.60]	3.0 [1.50, 4.50]	3.7 [1.85, 5.55]	4.6 [2.30, 6.90]	5.7 [2.85, 8.55]	7.1 [3.55, 10.65]
210	2.2 [1.10, 3.30]	2.8 [1.40, 4.20]	3.4 [1.70, 5.10]	4.3 [2.15, 6.45]	5.3 [2.65, 7.95]	6.6 [3.30, 9.90]	8.2 [4.10, 12.30]
235	2.6 [1.30, 3.90]	3.2 [1.60, 4.80]	4.0 [2.00, 6.00]	5.0 [2.50, 7.50]	6.2 [3.10, 9.30]	7.7 [3.85, 11.55]	9.5 [4.75, 14.25]
260	3.0 [1.50, 4.50]	3.8 [1.90, 5.70]	4.7 [2.35, 7.05]	5.8 [2.90, 8.70]	7.2 [3.60, 10.80]	8.9 [4.45, 13.35]	10.9 [5.45, 16.35]
285	3.5 [1.75, 5.25]	4.4 [2.20, 6.60]	5.4 [2.70, 8.10]	6.7 [3.35, 10.05]	8.3 [4.15, 12.45]	10.3 [5.15, 15.45]	12.6 [6.30, 18.90]
310	4.1 [2.05, 6.15]	5.1 [2.55, 7.65]	6.3 [3.15, 9.45]	7.8 [3.90, 11.70]	9.6 [4.80, 14.40]	11.9 [5.90, 17.70]	14.4 [7.20, 21.60]
335	4.8 [2.40, 7.20]	5.9 [2.95, 8.85]	7.3 [3.65, 10.95]	9.0 [4.50, 13.50]	11.1 [5.55, 16.65]	13.6 [6.80, 20.40]	16.5 [8.25, 24.75]

NEFUMĂTOARE, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	1.9	[0.55, 2.85]	2.4	[1.20, 3.60]	3.0	[1.50, 4.50]	3.8	[1.90, 5.70]	4.7	[2.35, 7.05]	5.8	[2.90, 8.70]	7.2	[3.60, 10.80]
210	2.3	[1.15, 3.45]	2.8	[1.40, 4.20]	3.5	[1.75, 5.25]	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]	8.4	[4.20, 12.60]
235	2.6	[1.30, 3.90]	3.3	[1.65, 4.95]	4.1	[2.05, 6.15]	5.1	[2.55, 7.65]	6.4	[3.20, 9.60]	7.9	[3.95, 11.85]	9.7	[4.85, 14.55]
260	3.1	[1.55, 4.65]	3.8	[1.90, 5.70]	4.8	[2.40, 7.20]	5.9	[2.95, 8.85]	7.4	[3.70, 11.10]	9.1	[4.55, 13.65]	11.2	[5.60, 16.80]
285	3.6	[1.80, 5.40]	4.5	[2.25, 6.75]	5.6	[2.80, 8.40]	6.9	[3.45, 10.35]	8.5	[4.25, 12.75]	10.5	[5.25, 15.75]	12.8	[6.40, 19.20]
310	4.2	[2.10, 6.30]	5.2	[2.60, 7.80]	6.5	[3.25, 9.75]	8.0	[4.00, 12.00]	9.8	[4.90, 14.70]	12.1	[6.05, 18.15]	14.7	[7.35, 22.05]
335	4.9	[2.45, 7.35]	6.0	[3.00, 9.00]	7.5	[3.75, 11.25]	9.2	[4.60, 13.80]	11.3	[5.65, 16.95]	13.9	[6.95, 20.85]	16.8	[8.40, 25.20]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	2.9	[1.45, 4.35]	3.6	[1.80, 5.40]	4.5	[2.25, 6.75]	5.6	[2.80, 8.40]	7.0	[3.50, 10.50]	8.6	[4.30, 12.90]	10.6	[5.30, 15.90]
210	3.4	[1.70, 5.10]	4.2	[2.10, 6.30]	5.3	[2.65, 7.95]	6.5	[3.25, 9.75]	8.1	[4.05, 12.15]	9.9	[4.95, 14.85]	12.2	[6.10, 18.30]
235	4.0	[2.00, 6.00]	4.9	[2.45, 7.35]	6.1	[3.05, 9.15]	7.6	[3.80, 11.40]	9.3	[4.65, 13.95]	11.5	[5.75, 17.25]	14.0	[7.00, 21.00]
260	4.6	[2.30, 6.90]	5.7	[2.85, 8.55]	7.1	[3.55, 10.65]	8.8	[4.40, 13.20]	10.8	[5.40, 16.20]	13.2	[6.60, 19.80]	16.0	[8.00, 24.00]
285	5.4	[2.70, 8.10]	6.6	[3.30, 9.90]	8.2	[4.10, 12.30]	10.1	[5.05, 15.15]	12.4	[6.20, 18.60]	15.1	[7.55, 22.65]	18.3	[9.15, 27.45]
310	6.2	[3.10, 9.30]	7.7	[3.85, 11.55]	9.5	[4.75, 14.25]	11.6	[5.80, 17.40]	14.2	[7.10, 21.30]	17.2	[8.60, 25.80]	20.8	[10.40, 31.20]
335	7.2	[3.60, 10.80]	8.9	[4.45, 13.35]	10.9	[5.45, 16.45]	13.4	[6.70, 20.10]	16.3	[8.15, 24.45]	19.6	[9.80, 29.40]	23.5	[11.75, 35.25]

55 ANI, FEMEI

FUMĂTOARE, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	1.3	[0.65, 1.95]	1.7	[0.85, 2.55]	2.1	[1.05, 3.15]	2.6	[1.30, 3.90]	3.2	[1.60, 4.80]	4.0	[2.00, 6.00]	5.0	[2.50, 7.50]
210	1.5	[0.75, 2.25]	1.9	[0.95, 2.85]	2.4	[1.20, 3.60]	3.0	[1.50, 4.50]	3.8	[1.90, 5.70]	4.7	[2.35, 7.05]	5.8	[2.90, 8.70]
235	1.8	[0.90, 2.70]	2.3	[1.15, 3.45]	2.8	[1.40, 4.20]	3.5	[1.75, 5.25]	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]
260	2.1	[1.05, 3.15]	2.6	[1.30, 3.90]	3.3	[1.65, 4.95]	4.1	[2.05, 6.15]	5.1	[2.55, 7.65]	6.3	[3.15, 9.45]	7.8	[3.90, 11.70]
285	2.5	[1.25, 3.75]	3.1	[1.55, 4.65]	3.8	[1.90, 5.70]	4.8	[2.40, 7.20]	5.9	[2.95, 8.85]	7.3	[3.65, 10.95]	9.1	[4.55, 13.65]
310	2.9	[1.45, 4.35]	3.6	[1.80, 5.40]	4.5	[2.25, 6.75]	5.5	[2.75, 8.25]	6.9	[3.45, 10.35]	8.5	[4.25, 12.75]	10.5	[5.25, 15.75]
335	3.3	[1.65, 4.95]	4.2	[2.10, 6.30]	5.2	[2.60, 7.80]	6.4	[3.20, 9.60]	8.0	[4.00, 12.00]	9.8	[4.90, 14.70]	12.0	[6.00, 18.00]

STG. PREZENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	2.0	[1.00, 3.00]	2.5	[1.25, 3.75]	3.1	[1.55, 4.65]	3.9	[1.95, 5.85]	4.8	[2.40, 7.20]	6.0	[3.00, 9.00]	7.4	[3.70, 11.10]
210	2.3	[1.15, 3.45]	2.9	[1.45, 4.35]	3.6	[1.80, 5.40]	4.5	[2.25, 6.75]	5.6	[2.80, 8.40]	6.9	[3.45, 10.35]	8.6	[4.30, 12.90]
260	2.7	[1.35, 4.05]	3.4	[1.70, 5.10)	4.2	[2.10, 6.30]	5.2	[2.60, 7.80]	6.5	[3.25, 9.75]	8.0	[4.00, 12.00]	9.9	[4.95, 14.85]
285	3.2	[1.60, 4.80]	3.9	[1.95, 5.85]	4.9	[2.45, 7.35]	6.1	[3.05, 9.15]	7.5	[3.75, 11.25]	9.3	[4.65, 13.95]	11.4	[5.70, 17.10]
310	3.7	[1.85, 5.55]	4.6	[2.30, 6.90]	5.7	[2.85, 8.55]	7.1	[3.55, 10.65]	8.7	[4.35, 13.05]	10.7	[5.35, 16.05]	13.1	[6.55, 19.65]
335	4.3	[2.15, 6.45]	5.3	[2.65, 7.95]	6.6	[3.30, 9.90]	8.2	[4.10, 12.30]	10.1	[5.05, 15.15]	12.3	[6.15, 18.45]	15.0	[7.50, 22.50]
235	5.0	[2.50, 7.50]	6.2	[3.10, 9.30]	7.7	[3.85, 11.55]	6.5	[3.25, 9.75]	11.6	[5.80, 17.40]	14.2	[7.10, 21.30]	17.2	[8.60, 25.80]

FUMĂTOARE, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	2.0	[1.00, 3.00]	2.5	[1.25, 3.75]	3.2	[1.60, 4.80]	4.0	[2.00, 6.00]	4.9	[2.45, 7.35]	6.1	[3.05, 9.15]	7.6	[3.80, 11.40]
210	2.4	[1.20, 3.60]	3.0	[1.50, 4.50]	3.7	[1.85, 5.55]	4.6	[2.30, 6.90]	5.7	[2.85, 8.55]	7.1	[3.55, 10.65]	8.8	[4.40, 13.20]
235	2.8	[1.40, 4.20]	3.5	[1.75, 5.25]	4.3	[2.15, 6.45]	5.4	[2.70, 8.10]	6.7	[3.35, 10.05]	8.2	[4.10, 12.30]	10.1	[5.05, 15.15]
260	3.2	[1.60, 4.80]	4.0	[2.00, 6.00]	5.0	[2.50, 7.50]	6.2	[3.10, 9.30]	7.7	[3.85, 11.55]	9.5	[4.75, 14.25]	11.7	[5.85, 17.55]
285	3.8	[1.90, 5.70]	4.7	[2.35, 7.05]	5.8	[2.90, 8.70]	7.2	[3.60, 10.80]	8.9	[4.45, 13.35]	11.0	[5.50, 16.50]	13.4	[6.70, 20.10]
310	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]	8.4	[4.20, 12.60]	10.3	[5.15, 15.45]	12.6	[6.30, 18.90]	15.4	[7.70, 23.10]
335	5.1	[2.55, 7.65]	6.3	[3.15, 9.45]	7.8	[3.90, 11.70]	9.7	[4.85, 14.55]	11.9	[5.95, 17.85]	14.5	[7.25, 21.75]	17.5	[8.75, 26.25]

STG. PREZENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	3.1	[1.55, 4.65]	3.8	[1.90, 5.70]	4.7	[2.35, 7.05]	5.9	[2.95, 8.85]	7.3	[3.65, 10.95]	9.0	[4.50, 13.50]	11.1	[5.55, 16.65]
210	3.6	[1.80, 5.40]	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]	8.5	[4.25, 12.75]	10.4	[5.20, 15.60]	12.7	[6.35, 19.05]
235	4.1	[2.05, 6.15]	5.2	[2.60, 7.80]	6.4	[3.20, 9.60]	7.9	[3.95, 11.85]	9.8	[4.90, 14.70]	12.0	[6.00, 18.00]	14.6	[7.30, 21.90]
260	4.8	[2.40, 7.20]	6.0	[3.00, 9.00]	7.4	[3.70, 11.10]	9.2	[4.60, 13.80]	11.3	[5.65, 16.95]	13.8	[6.90, 20.70]	16.7	[8.35, 25.05]
285	5.6	[2.80, 8.40]	7.0	[3.50, 10.50]	8.6	[4.30, 12.90]	10.6	[5.30, 15.90]	12.9	[6.45, 19.35]	15.7	[7.85, 23.55]	19.0	[9.50, 28.50]
310	6.5	[3.25, 9.75]	8.1	[4.05, 12.15]	9.9	[4.95, 14.85]	12.2	[6.10, 18.30]	14.8	[7.40, 22.20]	18.0	[9.00, 27.00]	21.6	[10.80, 32.40]
335	7.5	[3.75, 11.25]	9.3	[4.65, 13.95]	10.4	[5.70, 17.10]	14.0	[1.00, 21.00]	17.0	[8.5, 25.50]	20.4	[10.20 30.60]	24.4	[12.20, 36.60]

60 ANI, FEMEI

NEFUMĂTOARE, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	1.8	[0.90, 2.70]	2.3	[1.15, 3.45]	2.9	[1.45, 4.35]	3.6	[1.80, 5.40]	4.5	[2.25, 6.75]	5.6	[2.80, 8.40]	6.9	[3.45, 10.35]
210	2.1	[1.05, 3.15]	2.6	[1.30, 3.90]	3.3	[1.65, 4.95]	4.1	[2.05, 6.15]	5.1	[2.55, 7.65]	6.3	[3.15, 9.45]	7.8	[3.90, 11.70]
235	2.4	[1.20, 3.60]	3.0	[1.50, 4.50]	3.7	[1.85, 5.55]	4.7	[2.35, 7.05]	5.8	[2.90, 8.70]	7.2	[3.60, 10.80]	8.9	[4.45, 13.35]
260	2.7	[1.35, 4.05]	3.4	[1.70, 5.10]	4.3	[2.15, 6.45]	5.3	[2.65, 7.95]	6.6	[3.30, 9.90]	8.1	[4.05, 12.15]	10.0	[5.00, 15.00]
285	3.1	[1.55, 4.65]	3.9	[1.95, 5.85]	4.8	[2.40, 7.20]	6.0	[3.00, 9.00]	7.5	[3.75, 11.25]	9.2	[4.60, 13.80]	11.3	[5.65, 16.95]
310	3.6	[1.80, 5.40]	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]	8.4	[4.20, 12.60]	10.4	[5.20, 15.60]	12.7	[6.35, 19.05]
335	4.0	[2.00, 6.00]	5.0	[2.50, 7.50]	6.3	[3.15, 9.45]	7.7	[3.85, 11.55]	9.5	[4.75, 14.25]	11.7	[5.85, 17.55]	14.3	[7.15, 21.45]

STG. PREZENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	2.8	[1.40, 4.20]	3.5	[1.75, 5.25]	4.3	[2.15, 6.45]	5.4	[2.70, 8.10]	6.6	[3.30, 9.90]	8.2	[4.10, 12.30]	10.1	[5.05, 15.15]
210	3.2	[1.60, 4.80]	3.9	[1.95, 5.85]	4.9	[2.45, 7.35]	6.1	[3.05, 9.15]	7.5	[3.75, 11.25]	9.3	[4.65, 13.95]	11.4	[5.70, 17.10]
235	3.6	[1.80, 5.40]	4.5	[2.25, 6.75]	5.6	[2.80, 8.40]	6.9	[3.45, 10.35]	8.5	[4.25, 12.75]	10.5	[5.25, 15.75]	12.9	[6.45, 19.35]
260	4.1	[2.05, 6.15]	5.1	[2.55, 7.65]	6.3	[3.15, 9.45]	7.8	[3.90, 11.70]	9.6	[4.80, 14.40]	11.8	[5.90, 17.70]	14.4	[7.20, 21.60]
285	4.7	[2.35, 7.05]	5.8	[2.90, 8.70]	7.2	[3.60, 10.80]	8.9	[4.45, 13.35]	10.9	[5.45, 16.35]	13.3	[6.65, 19.95]	16.2	[8.10, 24.30]
310	5.3	[2.65, 7.95]	6.6	[3.30, 9.90]	8.1	[4.05, 12.15]	10.0	[5.00, 15.00]	12.3	[6.15, 18.45]	15.0	[7.50, 22.50]	18.1	[9.05, 27.15]
335	6.0	[3.00, 9.00]	7.4	[3.70, 11.10]	9.2	[4.60, 13.80]	11.3	[5.65, 16.95]	13.8	[6.90, 20.70]	16.8	[8.40, 25.20]	20.2	[10.10, 30.30]

NEFUMĂTOARE, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	2.8	[1.40, 4.20]	3.5	[1.75, 5.25]	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]	8.4	[4.20, 12.60]	10.3	[5.51, 15.45]
210	3.2	[1.60, 4.80]	4.0	[2.00, 6.00]	5.0	[2.50, 7.50]	6.2	[3.10, 9.30]	7.7	[3.85, 11.55]	9.5	[4.75, 14.25]	11.7	[5.85, 17.55]
235	3.7	[1.85, 5.55]	4.6	[2.30, 6.90]	5.7	[2.85, 8.55]	7.1	[3.55, 10.65]	8.7	[4.35, 13.05]	10.7	[5.35, 16.05]	13.1	[6.55, 19.65]
260	4.2	[2.10, 6.30]	5.2	[2.60, 7.80]	6.5	[3.25, 9.75]	8.0	[4.00, 12.00]	9.9	[4.95, 14.85]	12.1	[6.05, 18.15]	14.8	[7.40, 22.20]
285	4.8	[2.40, 7.20]	5.9	[2.95, 8.85]	7.3	[3.65, 10.95]	9.1	[4.55, 13.65]	11.1	[5.55, 16.65]	13.6	[6.80, 20.40]	16.5	[8.25, 24.75]
310	5.4	[2.70, 8.10]	6.7	[3.35, 10.05]	8.3	[4.15, 12.45]	10.2	[5.10, 15.30]	12.5	[6.25, 18.75]	15.3	[7.65, 22.95]	18.5	[9.25, 27.75]
335	6.2	[3.10, 9.30]	7.6	[3.80, 11.40]	9.4	[4.70, 14.10]	11.5	[5.75, 17.25]	14.1	[7.05, 21.15]	17.1	[8.55, 25.65]	20.6	[10.30, 30.90]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	4.2	[2.10, 6.30]	5.3	[2.65, 7.95]	6.5	[3.25, 9.75]	8.1	[4.05, 12.15]	10.0	[5.00, 15.00]	12.2	[6.10, 18.30]	14.9	[7.45, 22.35]
210	4.8	[2.40, 7.20]	6.0	[3.00, 9.00]	7.4	[3.70, 11.10]	9.2	[4.60, 13.80]	11.2	[5.60, 16.80]	13.7	[6.85, 20.55]	16.7	[8.35, 25.05]
235	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]	8.4	[4.20, 12.60]	10.3	[5.15, 15.45]	12.7	[6.35, 19.05]	15.4	[7.70, 23.10]	18.7	[9.35, 28.05]
260	6.2	[3.10, 9.30]	7.7	[3.85, 11.55]	9.5	[4.75, 14.25]	11.7	[5.85, 17.55]	14.2	[7.10, 21.30]	17.3	[8.65, 25.95]	20.8	[10.40, 31.20]
285	7.1	[3.55, 10.65]	8.7	[4.35, 13.05]	10.7	[5.35, 16.05]	13.1	[6.55, 19.65]	16.0	[8.00, 24.00]	19.3	[9.65, 28.95]	23.1	[11.55, 34.65]
310	8.0	[4.00, 12.00]	9.9	[4.95, 14.85]	12.1	[6.05, 18.15]	14.7	[7.35, 22.05]	17.9	[8.95, 26.85]	21.5	[10.75, 32.25]	25.6	[12.80, 38.40]
335	9.1	[4.55, 13.65]	11.1	[5.55, 16.65]	13.6	[6.80, 20.40]	16.5	[8.25, 24.75]	19.9	[9.95, 29.85]	23.8	[11.90, 35.70]	28.3	[14.15, 42.45]

60 ANI, FEMEI

FUMĂTOARE, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENTA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	1.9	[0.95, 2.85]	2.4	[1.20, 3.60]	3.0	[1.50, 4.50]	3.8	[1.90, 5.70]	4.7	[2.35, 7.05]	5.8	[2.90, 8.70]	7.2	[3.60, 10.80]
210	2.2	[1.10, 3.30]	2.8	[1.40, 4.20]	3.4	[1.70, 5.10]	4.3	[2.15, 6.45]	5.3	[2.65, 7.95]	6.6	[3.30, 9.90]	8.2	[4.10, 12.30]
235	2.5	[1.25, 3.75]	3.1	[1.55, 4.65]	3.9	[1.95, 5.85]	4.9	[2.45, 7.35]	6.1	[3.05, 9.15]	7.5	[3.75, 11.25]	9.3	[4.65, 13.95]
260	2.9	[1.45, 4.35]	3.6	[1.80, 5.40]	4.5	[2.25, 6.75]	5.6	[2.80, 8.40]	6.9	[3.45, 10.35]	8.5	[4.25, 12.75]	10.5	[5.25, 15.75]
285	3.3	[1.65, 4.95]	4.1	[2.05, 6.15]	5.1	[2.55, 7.65]	6.3	[3.15, 9.45]	7.8	[3.90, 11.70]	9.6	[4.80, 14.40]	11.8	[5.90, 17.70]
310	3.7	[1.85, 5.55]	4.6	[2.30, 6.90]	5.8	[2.90, 8.70]	7.2	[3.60, 10.80]	8.8	[4.40, 13.20]	10.9	(5.45, 16.35]	13.3	[6.65, 19.95]
335	4.2	[2.10, 6.30]	5.3	[2.65, 7.95]	6.6	[3.30, 9.90]	8.1	[4.05, 12.15]	10.0	[5.00, 15.00]	12.2	[6.10, 18.30]	14.9	[7.45, 22.35]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	2.9	[1.45, 4.35]	3.6	[1.80, 5.40]	4.5	[2.25, 6.75]	5.6	[2.80, 8.40]	7.0	[3.50, 10.50]	7.6	[3.80, 11.40]	10.6	[5.30, 15.90]
210	3.3	[1.65, 4.95]	4.1	[2.05, 6.15]	5.1	[2.55, 7.65]	6.4	[3.20, 9.60]	7.9	[3.95, 11.85]	9.7	[4.85, 14.55]	11.9	[5.95, 17.85]
235	3.8	[1.90, 5.70]	4.7	[2.35, 7.05]	5.8	[2.90, 8.70]	7.2	[3.60, 10.80]	8.9	[4.45, 13.35]	11.0	[5.50, 16.50]	13.4	[6.70, 20.10]
260	4.3	[2.15, 6.45]	5.3	[2.65, 7.95]	6.6	[3.30, 9.90]	8.2	[4.10, 12.30]	10.1	[5.05, 15.15]	12.4	[6.20, 18.60]	15.1	[7.55, 22.65]
285	4.9	[2.45, 7.35]	6.1	[3.05, 9.15]	7.5	[3.75, 11.25]	9.3	[4.65, 13.95]	11.4	[5.70, 17.10]	13.9	[6.95, 20.85]	16.9	[8.45, 25.35]
310	5.6	[2.80, 8.40]	6.9	[3.45, 10.35]	8.5	[4.25, 12.75]	10.5	[5.25, 15.75]	12.8	[6.40, 19.20]	15.6	[7.80, 23.40]	18.9	[9.45, 28.35]
335	6.3	[3.15, 9.45]	7.8	[3.90, 11.70]	9.6	[4.80, 14.40]	11.8	[5.90, 17.70]	14.4	[7.20, 21.60]	17.5	[8.75, 26.25]	21.0	[10.50, 31.50]

FUMĂTOARE, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENŢA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	3.0 [1.50, 4.50]	3.7 [1.85, 5.55]	4.6 [2.30, 6.90]	5.8 [2.90, 8.70]	7.1 [3.55, 10.65]	8.8 [4.40, 13.20]	10.8 [5.40, 16.20]
210	3.4 [1.70, 5.10]	4.2 [2.10, 6.30]	5.3 [2.65, 7.95]	6.5 [3.25, 9.75]	8.1 [4.05, 12.15]	9.9 [4.95, 14.85]	12.2 [6.10, 18.30]
235	3.9 [1.95, 5.85]	4.8 [2.40, 7.20]	6.0 [3.00, 9.00]	7.4 [3.70, 11.10]	9.1 [4.55, 13.65]	11.2 [5.60, 16.80]	13.7 [6.85, 20.55]
260	4.4 [2.20, 6.60]	5.5 [2.75, 8.25]	6.8 [3.40, 10.20]	8.4 [4.20, 12.60]	10.3 [5.15, 15.45]	12.6 [6.30, 18.90]	15.4 [7.70, 23.10]
285	5.0 [2.50, 7.50]	6.2 [3.10, 9.30]	7.7 [3.85, 11.55]	9.5 [4.75, 14.25]	11.6 [5.80, 17.40]	14.2 [7.10, 21.30]	17.2 [8.60, 25.80]
310	5.7 [2.85, 8.55]	7.0 [3.50, 10.50]	8.7 [4.35, 13.05]	10.7 [5.35, 16.05]	13.1 [6.55, 19.65]	15.9 [7.95, 23.85]	19.2 [9.60, 28.80]
335	6.5 [3.25, 9.75]	8.0 [4.00, 12.00]	9.8 [4.90, 14.70]	12.1 [6.05, 18.15]	14.7 [7.35, 22.05]	17.8 [8.90, 26.70]	21.4 [10.70, 32.10]

STG. PREZENŢA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	4.4 [2.20, 6.60]	5.5 [2.75, 8.25]	6.9 [3.45, 10.35]	8.5 [4.25, 12.75]	10.4 [5.20, 15.60]	12.8 [6.40, 19.20]	15.5 [7.75, 23.25]
210	5.1 [2.55, 7.65]	6.3 [3.15, 9.45]	7.8 [3.90, 11.70]	9.6 [4.80, 14.40]	11.8 [5.90, 17.70]	14.4 [7.20, 21.60]	17.4 [8.70, 26.10]
235	5.7 [2.85, 8.55]	7.1 [3.55, 10.65]	8.8 [4.40, 13.20]	10.8 [5.40, 6.20]	13.2 [6.60, 19.80]	16.1 [8.05, 24.15]	19.4 [9.70, 29.10]
260	6.5 [3.25, 9.75]	8.1 [4.05, 12.15]	9.9 [4.95, 14.85]	12.2 [6.10, 18.30]	14.9 [7.45, 22.35]	18.0 [9.00, 27.00]	21.6 [10.80, 32.40]
285	7.4 [3.70, 11.10]	9.1 [4.55, 13.65]	11.2 [5.60, 16.80]	13.7 [6.85, 20.55]	16.7 [8.35, 25.05]	20.1 [10.05, 30.15]	24.0 [13.00, 36.00]
310	8.4 [4.20, 12.60]	10.3 [5.15, 15.45]	12.6 [6.30, 18.90]	15.4 [7.70, 23.10]	18.6 [9.30, 27.90]	22.3 [11.15, 33.45]	26.6 [13.30, 39.90]
335	9.5 [4.75, 14.25]	11.6 [5.80, 17.40]	14.2 [7.10, 21.30]	17.2 [8.60, 25.80]	20.7 [10.35, 31.05]	24.8 [12.40, 37.20]	29.3 [14.65, 43.95]

65 ANI, FEMEI

NEFUMĂTOARE, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	2.5 [1.25, 3.75]	3.1 [1.55, 4.65]	3.9 [1.95, 5.85]	4.8 [2.40, 7.20]	6.0 [3.00, 9.00]	7.4 [3.70, 11.10]	9.1 [4.55, 13.65]
210	2.8 [1.40, 4.20]	3.5 [1.75, 5.25]	4.3 [2.15, 6.45]	5.4 [2.70, 8.10]	6.6 [3.30, 9.90]	8.2 [4.10, 12.30]	10.1 [5.05, 15.15]
235	3.1 [1.55, 4.65]	3.8 [1.90, 5.70]	4.8 [2.40, 7.20]	5.9 [2.95, 8.85]	7.4 [3.70, 11.10]	9.1 [4.55, 13.65]	11.2 [5.60, 16.80]
260	3.4 [1.70, 5.10]	4.3 [2.15, 6.45]	5.3 [2.65, 7.95]	6.6 [3.30, 9.90]	8.2 [4.10, 12.30]	10.1 [5.05, 15.15]	12.3 [6.15, 18.45]
285	3.8 [1.90, 5.70]	4.8 [2.40, 7.20]	5.9 [2.95, 8.85]	7.3 [3.65, 10.95]	9.0 [4.50, 13.50]	11.1 [5.55, 16.65]	13.6 [6.80, 20.40]
310	4.2 [2.10, 6.30]	5.3 [2.65, 7.95]	6.6 [3.30, 9.90]	8.1 [4.05, 12.15]	10.0 [5.00, 15.00]	12.2 [6.10, 18.30]	14.9 [7.45, 22.35]
335	4.7 [2.35, 7.05]	5.9 [2.95, 8.85]	7.3 [3.65, 10.95]	9.0 [4.50, 13.50]	11.0 [5.50, 16.50]	13.5 [6.75, 20.25]	16.4 [8.20, 24.60]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105	120	135	150	165	180	195
185	3.7 [1.85, 5.55]	4.6 [2.30, 6.90]	5.8 [2.90, 8.70]	7.1 [3.55, 10.65]	8.8 [4.40, 13.20]	10.8 [5.40, 16.20]	13.2 [6.60, 19.80]
210	4.1 [2.05, 6.15]	5.1 [2.55, 7.65]	6.4 [3.20, 9.60]	7.9 [3.95, 11.85]	9.7 [4.85, 14.55]	11.9 [5.95, 17.85]	14.6 [7.30, 21.90]
235	4.6 [2.30, 6.90]	5.7 [2.85, 8.55]	7.1 [3.55, 10.65]	8.8 [4.40, 13.20]	10.8 [5.40, 16.20]	13.2 [6.60, 19.80]	16.0 [8.00, 24.00]
260	5.1 [2.55, 7.65]	6.3 [3.15, 9.45]	7.9 [3.95, 11.85]	9.7 [4.85, 14.55]	11.9 [5.95, 17.85]	14.5 [7.25, 21.75]	17.6 [6.80, 26.40]
285	5.7 [2.85, 8.50]	7.0 [3.50, 10.50]	8.7 [4.35, 13.05]	10.7 [5.35, 16.05]	13.1 [6.55, 19.65]	15.9 [7.95, 23.85]	19.2 [9.60, 28.80]
310	6.3 [3.15, 9.45]	7.8 [3.90, 11.70]	9.6 [4.80, 14.40]	11.8 [5.90, 17.70]	14.4 [7.20, 21.60]	17.5 [8.75, 26.25]	21.0 [10.50, 31.50]
335	7.0 [3.50, 10.50]	8.6 [4.30, 12.90]	10.6 [5.30, 15.90]	13.0 [6.50, 19.50]	15.8 [7.90, 23.71]	19.1 [9.55, 26.65]	22.9 [11.45, 34.35]

NEFUMĂTOARE, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		185		195	
COL														
185	3.8	[1.90, 5.70]	4.7	[2.35, 7.05]	5.9	[2.05, 8.85]	7.3	[3.65, 10.95]	9.0	[4.50, 13.50]	11.1	[5.55, 16.65]	13.5	[6.75, 20.25]
210	4.2	[2.10, 6.30]	5.3	[2.65, 7.95]	6.5	[3.25, 9.75]	8.1	[4.15, 12.15]	10.0	[5.00, 15.00]	13.5	[6.75, 20.25]	16.4	[8.20, 24.60]
235	4.7	[2.35, 7.05]	5.9	[2.95, 8.85]	7.3	[3.65, 10.95]	9.0	[4.50, 13.50]	11.0	[5.50, 16.50]	13.5	[6.75, 20.25]	16.4	[8.20, 24.60]
260	5.2	[2.60, 7.80]	6.5	[3.25, 9.75]	8.0	[4.00, 12.00]	9.9	[4.95, 14.85]	12.1	[6.05, 18.15]	14.8	[7.40, 22.20]	17.9	[8.95, 26.85]
285	5.8	[2.90, 8.70]	7.2	[3.60, 10.80]	8.9	[4.45, 13.35]	10.9	[5.45, 16.35]	13.4	[6.70, 20.10]	16.3	[8.15, 24.49]	19.6	[9.80, 29.40]
310	6.5	[3.25, 9.75]	8.0	[4.00, 12.00]	9.8	[4.90, 4.70]	12.1	[6.05, 18.15]	14.7	[7.35, 22.05]	17.8	[8.90, 26.70]	21.4	[10.70, 32.10]
335	7.2	[3.60, 10.80]	8.8	[4.40, 13.20]	10.9	[5.45, 16.35]	13.3	[6.65, 19.95]	16.2	[8.10, 24.30]	19.5	[9.75, 29.25]	23.4	[11.70, 35.10]

STG. PREZENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	5.7	[2.85, 8.55]	7.0	[3.50, 10.50]	8.7	[4.35, 13.05]	10.7	[5.35, 16.05]	13.1	[6.55, 19.65]	15.9	[7.95, 23.85]	19.2	[9.60, 28.80]
210	6.3	[3.15, 9.15]	7.8	[3.90, 11.70]	9.6	[4.80, 14.40]	11.8	[5.90, 17.70]	14.4	[7.20, 21.60]	17.4	[8.70, 26.10]	21.0	[10.50, 31.50]
235	7.0	[3.50, 10.50]	8.6	[4.30, 12.90]	10.6	[5.30, 15.90]	13.0	[6.50, 19.50]	15.8	[7.90, 23.70]	19.1	[9.55, 28.05]	22.9	[11.45, 31.35]
260	7.7	[3.85, 11.55]	9.5	[4.75, 14.25]	11.7	[5.85, 17.55]	14.3	[7.15, 21.45]	17.3	[8.65, 25.95]	20.9	[10.45, 31.35]	24.5	[12.25, 36.75]
265	8.6	[4.30, 12.90]	10.5	[5.25, 15.75]	12.9	[6.45, 19.35]	15.7	[7.85, 23.55]	19.0	[9.50, 28.50]	22.8	[11.40, 34.20]	27.0	[13.50, 40.50]
310	9.5	[4.75, 14.25]	11.6	[5.80, 17.40]	14.2	[7.10, 21.30]	17.2	[8.60, 25.80]	20.8	[10.40, 31.20]	24.8	[12.40, 37.20]	29.3	[14.65, 43.95]
335	10.5	[5.25, 15.75]	12.8	[6.40, 19.20]	15.6	[7.80, 23.40]	18.9	[9.45, 28.35]	22.6	[11.30, 33.90]	26.9	[13.45, 40.35]	31.6	[15.80, 47.40]

65 ANI, FEMEI

FUMĂTOARE, FĂRĂ MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	2.6	[1.30, 3.90]	3.3	[1.65, 4.95]	4.1	[2.05, 6.15]	5.1	[2.55, 7.65]	6.3	[3.15, 9.45]	7.8	[3.90, 11.70]	9.6	[4.80, 14.40]
210	2.9	[1.45, 4.35]	3.6	[1.80, 5.40]	4.5	[2.25, 6.75]	5.6	[2.80, 8.40]	7.0	[3.50, 10.50]	8.6	[4.30, 12.90]	10.6	[5.30, 15.90]
235	3.2	[1.60, 4.80]	4.0	[2.00, 6.00]	5.0	[2.50, 7.50]	6.2	[3.10, 9.30]	7.7	[3.85, 11.55]	9.5	[4.75, 14.25]	11.7	[5.85, 17.55]
260	3.6	[1.80, 5.40]	4.5	[2.25, 6.75]	5.6	[2.80, 8.40]	6.9	[3.45, 10.35]	8.5	[4.25, 12.75]	10.5	[5.25, 15.75]	12.9	[6.45, 19.35]
285	4.0	[2.00, 6.00]	5.0	[2.50, 7.50]	6.2	[3.10, 9.30]	7.7	[3.85, 11.55]	9.5	[4.75, 14.25]	11.6	[5.80, 17.40]	14.2	[7.10, 21.30]
310	4.5	[2.25, 6.75]	5.5	[2.75, 8.25]	6.9	[3.45, 10.35]	8.5	[4.25, 12.75]	10.4	[5.20, 15.60]	12.8	[6.40, 19.20]	15.6	[7.80, 23.40]
335	5.0	[2.50, 7.50]	6.2	[3.10, 9.30]	7.6	[3.80, 11.40]	9.4	[4.70, 14.10]	11.5	[5.75, 17.25]	14.1	[7.05, 21.15]	17.1	[8.55, 25.65]

STG. PREZENȚA

TA SIS / COL	105		120		135		150		165		180		195	
185	3.9	[1.95, 5.85]	4.9	[2.45, 7.35]	6.0	[3.00, 9.00]	7.5	[3.75, 11.25]	9.2	[4.60, 13.80]	11.3	[5.65, 16.95]	13.8	[6.90, 20.70]
210	4.3	[2.15, 6.45]	5.4	[2.70, 8.10]	6.7	[3.35, 10.05]	8.3	[4.15, 12.45]	10.2	[5.10, 15.30]	12.5	[6.25, 18.75]	15.2	[7.60, 22.80]
235	4.8	[2.40, 7.20]	6.0	[3.00, 9.00]	7.4	[3.70, 11.10]	9.2	[4.60, 13.80]	11.3	[5.65, 16.95]	13.8	[6.90, 20.70]	16.7	[8.35, 25.05]
260	5.4	[2.70, 8.10]	6.7	[3.35, 10.05]	8.2	[4.10, 12.30]	10.1	[5.05, 15.15]	12.4	[6.20, 18.60]	15.1	[7.55, 22.65]	18.3	[9.15, 27.45]
285	6.0	[3.00, 9.00]	7.4	[3.70, 11.10]	9.1	[4.55, 13.65]	11.2	[5.60, 16.80]	13.7	[6.85, 20.55]	16.6	[8.30, 24.90]	20.0	[10.00, 30.00]
310	6.6	[3.30, 9.90]	8.2	[4.10, 12.30]	10.1	[5.05, 15.15]	12.3	[6.15, 18.45]	15.0	[7.50, 22.50]	18.2	[9.10, 27.30]	21.9	[10.95, 32.85]
335	7.3	[3.65, 10.95]	9.0	[4.50, 13.50]	11.1	[5.55, 16.65]	13.6	[6.80, 20.40]	16.5	[8.25, 24.75]	19.9	[9.95, 29.85]	23.8	[11.90, 35.70]

FUMĂTOARE, CU MODIFICĂRI ECG

STG. ABSENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	4.0	[2.00, 6.00]	5.0	[2.50, 7.50]	6.2	[3.10, 9.30]	7.6	[3.80, 11.40]	9.4	[4.70, 11.10]	11.6	[5.80, 17.40]	14.1	[7.05, 21.15]
210	4.4	[2.20, 6.60]	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]	8.5	[4.25, 12.75]	10.4	[5.20, 15.60]	12.8	[6.40, 19.20]	15.5	[7.75, 23.25]
235	4.9	[2.45, 7.35]	6.1	[3.05, 9.15]	7.6	[3.80, 11.40]	9.4	[4.70, 14.10]	11.5	[5.75, 17.25]	14.0	[7.00, 21.00]	17.0	[8.50, 25.50]
260	5.5	[2.75, 8.25]	6.8	[3.40, 10.20]	8.4	[4.20, 12.60]	10.4	[5.20, 15.60]	12.7	[6.35, 19.05]	15.4	[7.70, 23.10]	18.7	[9.35, 28.05]
285	6.1	[3.05, 9.15]	7.5	[3.75, 11.25]	9.3	[4.65, 13.95]	11.4	[5.70, 17.10]	14.0	[7.00, 21.00]	17.0	[8.50, 25.50]	20.4	[10.20, 30.60]
310	6.8	[3.40, 10.20]	8.4	[4.20, 12.60]	10.3	[5.15, 15.45]	12.6	[6.30, 18.90]	15.4	[7.70, 23.10]	18.6	[9.30, 27.90]	22.3	[11.15, 33.45]
335	7.5	[3.75, 11.25]	9.3	[4.65, 13.95]	11.4	[5.70, 17.10]	13.9	[6.95, 20.85]	16.9	[8.45, 25.35]	20.3	[10.15, 30.45]	24.3	[12.15, 36.45]

STG. PREZENȚA

TA SIS	105		120		135		150		165		180		195	
COL														
185	5.9	[2.95, 8.85]	7.4	[3.70, 11.10]	9.1	[4.55, 13.65]	11.2	[5.60, 16.80]	13.6	[6.80, 20.40]	16.6	[8.30, 24.90]	20.0	[10.00, 30.00]
210	6.6	[3.30, 9.90]	8.1	[4.05, 12.15]	10.0	[5.00, 15.00]	12.3	[6.15, 18.45]	15.0	[7.50, 22.50]	18.2	[9.10, 27.30]	21.8	[10.90, 32.70]
235	7.3	[3.65, 10.95]	9.0	[4.50, 13.50]	11.1	[5.55, 16.65]	13.6	[6.80, 20.40]	16.5	[8.25, 24.75]	19.9	[9.95, 29.85]	23.8	[11.90, 35.70]
260	8.1	[4.05, 12.15]	10.0	[5.00, 15.00]	12.2	[6.10, 18.30]	14.9	[7.45, 22.35]	18.1	[9.05, 27.15]	21.7	[10.85, 32.55]	25.8	[12.90, 38.70]
285	9.0	[4.50, 13.50]	11.0	[5.50, 16.50]	13.5	[6.75, 20.25]	16.4	[8.20, 24.60]	19.8	[9.90, 29.70]	23.7	[11.85, 35.55]	28.0	[14.00, 42.00]
310	9.9	[4.95, 14.85]	12.2	[6.10, 18.30]	14.8	[7.40, 22.20]	18.0	[9.00, 27.00]	21.6	[10.80, 32.40]	25.7	[12.85, 38.55]	30.3	[15.15, 45.45]
335	11.0	[5.50, 16.50]	13.4	[6.70, 20.10]	16.3	[8.15, 24.45]	19.7	[9.85, 29.55]	23.5	[11.75, 35.25]	27.9	[13.95, 41.85]	32.7	[16.35, 49.05]

ATHEROGENESIS IN MEDICAL PRACTICE

Dr. N. Hâncu, M. D.

(IInd Medical Clinic, University of Medicine, Cluj-Napoca, România)

Abstract

The aim of our study is the atherogenesis (ATB), that is the developing atherosclerosis (ATS), not ATS itself. The book offers to the physician the methods of assessment of atherogenic risk factors (ARF), primary prevention and basic aspects of ATG.

Chapter II. *Histogenesis of atherosclerotic lesions* contains: 1) aspects tains the definitions of terms (ATS, ATG, ARF), as well as some current controversial issues in the domain closely related to the meaning of ARF and primary prevention.

Chapter II. *Histogenesis of atherosclerotic lesions* contains: 1) aspects of structure, physiology and biochemistry of normal artery; 2) atherosclerotic lesions; 3) atherogenetic mechanisms and importance of four parietal sectors: endothelial; lipids — lipoproteins; coagulation — fibrinolysis-platelets-prostaglandins; mesenchyme. The ARF are those which act over them through the mechanisms already described at § II.3.7. This part ends with a short overview of the natural history of ATG/ATS.

Chapter III. *ARF in medical practice:* includes the main ARF which are important in the practice: Hyperlipoproteinemias — dyslipoproteinemias, obesity, diabetes mellitus, hypertension, alcohol, smoking, physical inactivity, pathoalimentation, psychosocial and behavioral factors and other ones. The following aspects are analysed in each of them: definition, classification, significance of atherogenetic risk, the assessment and treatment. According to the Report of WHO Expert Committee (Technical Report Series 678, 1982) the major ARF: hypertension, smoking are correlated with lifestyle. The largest part of ARF, lipids and diets, have been studied in the case of coronary heart disease. Corelations have been also established for stroke and peripheral arterial occlusive disease.

Chapter IV. *Primary prevention of ATS* includes: general preventive strategy, population strategy and „high risk strategy" (or individual prevention). The final discussion is about the results of important trials, conclusions and recommandations (WHO Report).

Redactor: FELICIA TEODOR
Tehnoredactor: CONSTANTIN RUSU

Apărut: 1985. Bun de tipar: 1985. Comanda nr.: 2625.
Coli de tipar: 17,25. Hîrtie: velină 70 g/mp. Format: 61×86/16.

Tiparul executat sub comanda nr. 288/1985
la ÎNTREPRINDEREA POLIGRAFICĂ CLUJ,
Municipiul Cluj-Napoca
B-dul Lenin nr. 146.
Republica Socialistă România

